

Acta Genetica et Statistica Medica

In association with

Otto L. Mohr

Professor of Anatomy, Oslo

Tage Kemp

Professor of Human Genetics,
Copenhagen

edited by:

Gunnar Dahlberg

Head of the State Institute of Human Genetics and Race Biology, Uppsala

Vol. VI

1956

No. 1

IN HONOUR OF
TAGE KEMP
ON HIS SIXTIETH BIRTHDAY
AUGUST 28, 1956

(PART 2)



BASEL (Switzerland)

S. KARGER

NEW YORK

"*Acta Genetica et Statistica Medica*" is issued quarterly. Each issue has approximately 96 pages. The annual subscription rate is Swiss frs. 48.—.

No payment is made for contributions, but 50 reprints of the article will be sent to the author free of charge. Extracopies, if desired, will be supplied at a special rate. The cost of the engravings will be borne by the publishers, provided the figures and graphs are suitable for reproduction and do not exceed a reasonable number. Otherwise the author, after due notification, will be charged with the additional cost. Articles will be printed in either English, French or German, with summaries of about 10 lines. As a rule, only original papers can be accepted.

All manuscripts should be addressed to Professor Gunnar Dahlberg, State Institute of Human Genetics and Race Biology, Uppsala (Sweden). Corrected proofs, review copies as well as enquiries concerning subscriptions and advertisements, should be sent to the publishers, S. Karger Ltd., Arnold Böcklinstrasse 25, Basle (Switzerland).

«*Acta Genetica et Statistica Medica*» paraît en fascicules trimestriels d'environ 96 pages. Le prix de l'abonnement annuel est de frs. suisses 48.—.

Les collaborateurs reçoivent à titre d'honoraires pour leurs travaux originaux 50 tirages à part gratuits. Les tirages à part supplémentaires seront facturés à un prix modéré. La maison d'édition se charge des frais de clichés à condition qu'elle reçoive des originaux se prêtant à la reproduction et dont le nombre ne dépasse pas la mesure strictement nécessaire. Autrement les frais supplémentaires seront, après avertissement, à la charge de l'auteur. Les travaux pourront être rédigés en langue anglaise, française ou allemande et doivent être suivis d'un court résumé d'environ 10 lignes. Ne seront acceptés en principe que des travaux originaux inédits.

Tous les manuscrits sont à adresser au Prof. Dr. Gunnar Dahlberg, State Institute of Human Genetics and Race Biology, Uppsala (Suède). Les épreuves corrigées, les ouvrages à analyser, de même que toute correspondance concernant les abonnements et la publicité sont à adresser à S. Karger S.A. Editeurs, Arnold Böcklinstrasse 25, Bâle (Suisse).

«*Acta Genetica et Statistica Medica*» erscheint vierteljährlich in Heften von etwa 96 Seiten zum Jahresabonnementspreis von sFr. 48.—.

Mitarbeiter erhalten für ihre Originalarbeiten an Stelle eines Honorars 50 Sonderdrucke kostenfrei; weitere Separata gegen mäßige Berechnung. Die Kosten der Clichés übernimmt der Verlag, soweit reproduktionsfähige Vorlagen geliefert werden, und die Zahl der Abbildungen das notwendige Maß nicht überschreitet. Andernfalls gehen die Mehrkosten zu Lasten des Autors und werden vorher mitgeteilt. Die Arbeiten können in englischer, französischer oder deutscher Sprache eingereicht werden und sind mit einer kurzen, etwa zehnzeiligen Zusammenfassung zu versehen. Es werden grundsätzlich nur unveröffentlichte Originalarbeiten angenommen.

Alle Manuskripte sind zu richten an Prof. Dr. Gunnar Dahlberg, State Institute of Human Genetics and Race Biology, Uppsala (Schweden). Korrigierte Fäden, Rezensionsexemplare sowie Zuschriften betreffend Abonnemente und Inserate sind an den Verlag S. Karger AG., Arnold Böcklinstraße 25, Basel (Schweiz) zu senden.

ANNIVERSARY-NUMBER
IN HONOUR OF THE SIXTIETH BIRTHDAY
OF TAGE KEMP

PART 2

Special Editorial Committee:

FRANZ J. KALLMANN GUNNAR DAHLBERG

H. F. HELWEG-LARSEN JAN MOHR JAN A. BÖÖK

J. SCHULTZ-LARSEN N. JUEL-NIELSEN OLE Z. DALGAARD

BENT HARVALD MOGENS HAUGE

Editorial Secretaries

CONTENTS

Part 2

<i>Laughlin, W.S.</i> , Madison (Wisc.) and <i>J. B. Jørgensen</i> (Copenhagen):	Isolate Variation in Greenlandic Eskimo Crania	3
<i>Lenz, F.</i> (Göttingen):	Über die Grenzen praktischer Eugenik	13
<i>Mohr, J.</i> (Oslo):	To what Extent has Linkage between Various Human Blood Group Systems been Excluded?	24
<i>Penrose, L.S.</i> (London):	Some Notes on Heredity Counselling	35
<i>Sanghvi, L.D., D.S. Varde</i> and <i>H.R. Master</i> (Bombay):	Frequency of Consanguineous Marriages in Twelve Endogamous Groups in Bombay	41
<i>Schulz, B.</i> (München):	Zur Frage der Erblichkeit der Schizophrenie	50
<i>Shields, J.</i> and <i>E. Slater</i> (London):	An Investigation into the Children of Cousins	60
<i>Sjögren, T.</i> (Stockholm):	Oligophrenia Combined with Congenital Ichthyosis-form Erythrodermia, Spastic Syndrome and Macular-Retinal Degeneration	80
<i>Stern, C.</i> (Berkeley, Calif.):	Die Bedeutung der «Wirbelsäulenmethode nach Kühne» für den Vaterschaftsausschluß. Ein Gutachten	92
<i>Verschuer, O. Frhr. von</i> (Münster/Westfalen):	Tuberkulose und Krebs bei Zwillingen	103
<i>Waardenburg, P. J.</i> (Leiden):	Intermarriages of Hereditarily Deaf Mute and of Hereditarily Blind People, Marriage Counselling and the Question of Sterilization	113
<i>Waldenström, J.</i> (Malmö):	Studies on the Incidence and Heredity of Acute Porphyria in Sweden	122
<i>Walker, Norma F.</i> (Toronto):	A Suggested Association of Mongolism and Schizophrenia	132
<i>Wendt, G.G.</i> (Marburg/Lahn):	Zwillingsuntersuchung über Zwischenlinien und weiße Linien im Abdruck der menschlichen Fingerbeere	143

ISOLATE VARIATION IN GREENLANDIC ESKIMO CRANIA

By W. S. LAUGHLIN, Madison (Wisc.) and
J. B. JØRGENSEN, Copenhagen

Among the many objectives of contemporary genetic-evolutionary studies is the estimation of biological distance, the degree of similarity between two or more populations. Characters with a known mode of inheritance can be statistically analyzed with greatest accuracy and are therefore desirable in anthropological research. It is interesting to note, however, that the most direct evidence of physical evolution has been derived from fossil materials where only morphological traits involving size and form could be employed. The relationship between contemporary man and fossil man has been established solely on the basis of morphological evidence. Unfortunately most of the morphological traits are polygenic and relatively intractable for genetic analysis. Nevertheless, many points concerning the direction and the pattern of human evolution can be provided by the analysis of skeletal materials, even though gene frequency ratios cannot be computed, nor the effect of various evolutionary agencies such as selection, mixture, mutation and genetic drift. As present techniques for blood typing skeletal tissues become more reliable, it will be possible to extend the genetic horizons for characters known only from living persons. For problems concerning the direction of evolution and the degree of biological distance between populations both morphological and genetic data are eminently suitable and it is obvious that the methods of anthropometry and gene frequency analysis should be complimentary to each other.

One of the neglected aspects of morphological studies is that of discontinuous morphological variation. It is most likely that traits with discontinuous variation will be associated with simple modes of inheritance. At the same time it must not be assumed that

all such non-metrical features do have a simple mode of inheritance. It is possible for quasi-continuous traits to have discontinuous phenotypes but resemble continuous variations in being under the control of multiple genes. Such quasi-continuous traits have been demonstrated in the house mouse (*Grüneberg* [1952]). Discrete traits on the skeleton are among the best prospects for identification with simple modes of inheritance. Accordingly, it appears judicious to include discontinuous morphological variation in studies of biological distance between populations. In the comparatively few studies which have been devoted to non-metrical variations, discontinuous traits have often been included with continuous traits which were difficult to measure separately (*Akabori* [1933], *Sullivan* [1922], *Wood-Jones* [1931-34]). While the size aspect of discrete traits can also be studied with profit, for example the great variation in the size of the parietal notch bone, or the strength of reaction with various blood group antibodies, it is most useful to deal with the qualitative categories of present or absent.

Traditional anthropometric classifications have been primarily descriptive rather than predictive. When the relationships between populations are known, it is possible to find a set of traits which will discriminate the populations, but the same set of traits, in the same order, does not work for all possible discriminations. Thus, as *J.N. Spuhler* has observed, we cannot define a general rule. Serological classifications have not provided any classificatory results superior to those of anthropometry, though the theoretical possibilities are substantially better. The present status of the classification of the varieties of man has been aptly described by *Spuhler*: "But as things stand today, about all we know from either anthropometry or genetics is that different sorts of people are to be found in the continental areas. Our racial classifications, whether serological or anthropometric, are basically statements about continental geography." ... "Neither the anthropometric nor the genetic approach has been very successful in providing classifications of local populations within the continental groups. Yet knowledge about local populations is likely to be much more important for general anthropological use than the necessarily abstract knowledge about continental populations." (*Spuhler* [1954, p.609].)

The nature of the Eskimo occupation of Greenland presents a rare and valuable aspect in the study of population relationships. All the inhabitants entered by one area, Cape York, all groups have

been confined to the coastal areas and there has been no exchange of genes across the island, and the Eskimos moved in two opposite directions around the island. Thus, it follows directly that we may expect the widest dissimilarity between the terminal isolates of these two lines of migrations. In order to examine this problem of distance between Eskimo isolates of Greenland, we have assembled morphological data, both of continuous and discontinuous variation, on the crania from four local populations or isolates, and we have employed a coefficient of divergence to express the degree of morphological distance between these isolates.

The total amount of anthropological data on the Greenland Eskimos is comparatively great. The various studies range from detailed analyses of the dentition (*Pedersen [1949]*), ophthalmology (*Skeller [1954]*), to blood groups and measurements, including the skeleton (*Jørgensen [1953]*). Nevertheless, studies of the variation between isolates in Greenland are difficult because the same studies have usually not been made on more than one isolate. Two other considerations render comparative studies difficult. Varying amounts of European admixture on the west coast have rendered blood group frequencies non-comparable with Angmagssalik on the east coast where there has been comparatively little admixture. In addition, the one group of comparatively unmixed Eskimos on the far northwest corner of Greenland, the Cape York district, for which we have blood group data, appear to have been subject to genetic drift. Their extremely low A and B frequencies, coupled with their long period of isolation and small population size suggest that the less frequent genes may have been reduced in frequency by chance (*Laughlin [1950]*). In the absence of known selection rates for blood group genes high enough to produce such a change in some three hundred years it is possible therefore, that the major difference in frequency between the high A in Angmagssalik and the low A in Cape York has been brought about by genetic drift. In consequence of these difficulties in securing comparable material for more than one or two Greenlandic isolates, the information concerning variability which can be derived from skeletal materials becomes even more important.

The Problem of Isolate Relationships on the East Coast of Greenland

Greenland presents what may be the only classical example in human population spread of a ring distribution where no gene

exchange has taken place across the center of the ring but has been confined to gene flow between contiguous isolates on the periphery. The major question is whether there was a significant gap on the east coast. Though Eskimos have traditionally adapted themselves to a marine economy, with certain notable exceptions, the Greenland Ice Cap has perhaps been the decisive factor in confining occupation to the coasts. Though there was only one port of entry, the Cape York area, the immigrants could move in two different directions upon arrival in Greenland. The archaeological researches of *Helge Larsen*, *Jørgen Meldgaard*, *Eigil Knuth*, *Erik Holtved* and others have demonstrated the early movement of Eskimos from Cape York north around or across Pearyland and down the northeast coast at least as far as Clavering Island and possibly to Scoresby Sound. The last of the living northeast coast Eskimos were seen in 1823. Corresponding movements of Eskimos went south from Cape York, continuing down the entire west coast, turning around the southern extremity of Greenland and proceeding north on the east coast to Scoresby Sound. The southeast coast Eskimos are represented by the occupants of Angmagssalik, including various ancillary communities. They speak a distinctive dialect and may be presumed to have been relatively isolated from sustained contact with the west coast Eskimos. There is some evidence, archaeological and ethnological, that these two terminal isolates, northeast and southeast, may have contacted each other at Scoresby Sound. Any contact was probably of an intermittent character owing to the generally impassable character of the Blosseville Coast which effectively separates the Angmagssalik area from the Scoresby Sound area. The number of immigrations of Eskimos into Greenland, the history and size of these immigrations and of the various isolates in Greenland, is not known.

Thus, we may set up the hypothesis that the biological distance between the samples of southeastern and northeastern crania should exceed the distance between any other two adjacent isolates.

Source of Data

Four series of crania were selected from the collections contained in the Laboratory of Anthropology, University of Copenhagen. The northwest series comes from the region of Disko Bay. This is some 800 kilometers south of Cape York and 1200 kilometers north of

Julianeaab. A distinctive dialect was spoken in this area. The second series is from the area of Julianehaab. Here also a distinctive dialect was spoken indicating that the Eskimos in this area constituted a breeding isolate. The third series comes from Angmagssalik on the southeast coast, some 900 kilometers from Julianehaab. This was a well defined breeding isolate. The fourth series comes from the northeast coast with the majority of crania from Clavering Island. This is some 1300 kilometers north of Angmagssalik. The distance from Clavering Island around the coast to Cape York is some 2400 kilometers. Unfortunately too few crania could be positively identified as belonging to the Cape York area and thus this important isolate could not be treated. In each case the geographical provenience of the crania is known, the time period represented is less well established. The majority of these crania belong to the period between 1400 and 1800 AD. Though a certain number of ambiguities in the figures resulted from the inclusion of the small southwest isolate it does serve to provide useful information on the frequencies of various traits.

The measurements employed are standard. A detailed analysis including other measurements of Greenlandic Eskimo skeletons may be found in the work of J.B. Jørgensen [1953]. Two of the discrete traits have not been previously reported. The parietal notch bone refers to the separate bone which occurs at the lower extremity of the *incisura parietalis*. The parietal notch has been utilized by Weidenreich in his study of *Sinanthropus Pekinensis* [1943] and by Akabori in his study of Japanese crania [1933]. Although observations were made on the occurrence of the notch, it was apparent that the presence or absence of a separate bone could be more objectively reported. The mylo-hyoid arch occurs as a bony bridge over the mylo-hyoid groove on the internal aspect of the ascending ramus of the mandible. It usually begins a centimeter from the beginning of the mylo-hyoid groove and most often ranges between two mm and one mm in length. The mylo-hyoid artery and nerve pass underneath it. Three possible categories for the direction of the superior sagittal sinus on the endocranial aspect of the occipital bone were noted; right, left and divided. Only the frequency of right turns has been used here. Though all occurrences of the mandibular torus were noted, and of the palatine torus, only those of at least a medium degree of development were utilized. The frequencies cited in Table I and II represent the frequency of occur-

rence for a given number of possible occurrences. Thus, 7/56 de-
ficiencies of the tympanic plate indicate that 56 intact tympanic
plates were observed.

Analysis

Both discussions of the concept of distance and applications of various statistical treatments in the measurement of distance between populations may be found in the works of *Rao* [1952], *Sanghvi* and *Khanolkar* [1949], *Sanghvi* [1953], *Spuhler* [1954], *Clark* [1952] and *Mukherjee*, *Rao* and *Trevor* [1955]. Of these studies only those of *Sanghvi* include analyses employing genetic data. More recently *Spuhler* has offered a coefficient of between-population relationship for gene-frequency data [1955]. While the preferred technique is that of discriminant analysis it involves considerable time and intricate computation. A simple statistical technique has been devised by *Philip J. Clark* which is eminently suitable for initial studies such as this one. The formula employed is:

$$CD = \sqrt{\sum_k \frac{(a_1 - b_1)^2}{k}}$$

where $a_1 = \overline{A_1} / (\overline{A_1} + \overline{B_1})$, $b_1 = \overline{B_1} / (\overline{A_1} + \overline{B_1})$, etc.

A_i = the mean of the i^{th} measurement in population A.

k = the number of measurements, or discrete traits.

The absolute values of CD range from 0 to 1.

For the discrete traits an arc sin transformation was employed which permitted the use of zero functions. (*J. W. Tukey*, "Transformations Related to the Angular and the Square Root".) The formula employed for the transformations was:

$$\text{arc sin } \sqrt{\frac{X}{N+1} + \frac{X+1}{N+1}}$$

where X = the number of discrete traits observed.

N = possible number of traits.

Values for the CD for discrete traits can range from 0 (identity) to 180 (maximum dissimilarity).

Inspection of the data offered in Tables I and II indicates a relative homogeneity for the mean dimensions and indices of the four isolates, and an interesting inter-isolate variation in the frequencies of the discrete traits. While a number of the frequency

Table I. Frequency of Discrete Traits

	σ			
	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Dehiscences	7/56	9/30	16/78	12/46
Parietal Notch Bone	6/54	3/30	13/78	6/44
Superior Sagittal Sinus (right) . . .	12/21	8/15	27/39	16/23
Supraorbital Foramina	36/53	9/29	46/78	22/46
Mylo-hyoid arch	2/38	2/25	4/51	5/37
Mandibular Torus	15/20	11/14	11/27	17/19
Palatine Torus	11/26	3/13	9/38	2/22

	φ			
	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Dehiscences	16/43	4/22	25/78	19/54
Parietal Notch Bone	12/43	3/22	10/77	6/52
Superior Sagittal Sinus (right) . . .	12/21	5/11	29/39	16/26
Supraorbital Foramina	24/42	13/20	40/76	38/54
Mylo-hyoid Arch	2/28	0/15	4/56	4/38
Mandibular Torus	7/16	2/10	6/28	13/19
Palatine Torus	6/20	4/11	8/36	12/27

Coefficients of Divergence. Discrete Traits

	n	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Northwest Greenland	21	0			
Southwest Greenland	15	21	0		
Southeast Greenland	39	19	22	0	
Northeast Greenland	23	23	15	25	0

	n	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Northwest Greenland	21	0			
Southwest Greenland	11	18	0		
Southeast Greenland	39	16	18	0	
Northeast Greenland	26	16	25	25	0

Table II

Measurements

	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Length	187.7	188.9	187.3	189.1
Breadth	134.8	134.8	132.6	136.7
Height	136.9	140.0	139.3	137.5
Br./Le. ind.	71.9	71.7	70.9	72.3
Br./He. ind.	101.7	103.5	105.0	100.7
Capacity	1418	1422	1419	1451
Br./Le./Vol.	0.509	0.505	0.500	0.498
n	28	14	39	23

	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Length	180.1	179.7	178.4	179.3
Breadth	130.5	129.7	130.0	132.1
Height	132.1	133.8	133.1	130.4
Br./Le. ind.	72.5	72.2	72.9	73.8
Br./He. ind.	101.4	103.5	105.2	98.8
Capacity	1295	1270	1269	1276
Br./Le./Vol.	0.561	0.573	0.578	0.579
n	20	11	38	27

Coefficients of Divergence. Measurements

	n	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Northwest Greenland	28	0			
Southwest Greenland	14	0.0057	0		
Southeast Greenland	39	0.0087	0.0059	0	
Northeast Greenland	23	0.0072	0.0081	0.0119	0

	n	Northwest Greenland	Southwest Greenland	Southeast Greenland	Northeast Greenland
Northwest Greenland	20	0			
Southwest Greenland	11	0.0087	0		
Southeast Greenland	38	0.0139	0.0046	0	
Northeast Greenland	27	0.0082	0.0117	0.0131	0

differences are statistically significant it should be carefully noted that it is the relative degree of similarity or divergence between the isolates which is of primary importance. Inferences concerning relationships do not depend on statistically significant differences but on the relative amounts of differences.

The coefficients of divergence in Table I and II provide unequivocal evidence of the relatively great biological distance between the southeast and the northeast isolates. The distance between southeast and northeast is greater than between any other two adjacent isolates for both the continuous and the discontinuous traits. With one exception the biological distances between these two isolates is greater than (or equal) between any other two isolates.

No weighting or special grouping has been employed. By means of weighting and the use of more refined statistical analysis it might be possible to interpret some of the more ambiguous relationships between the other isolates. It is trivially obvious that a larger set of measurements and discontinuous traits, as well as larger series of crania, would also enhance the reliability of some of the distances, as well as minimize some of the ambiguities.

Summary

The relatively large coefficient of divergence expressing the biological distance between the southeast and northeast isolates of Greenland conforms to expectation. We may infer that these terminal isolates representing two separate directions of migration did not undergo a sustained exchange of genes comparable to that between other adjacent isolates, even though they may have contacted each other.

It appears from this analysis that discontinuous morphological traits are suitable for problems of biological distance. Consequently they are worth the labour of more rigorous statistical treatment.

Résumé

Le coefficient de divergence relativement élevé qui exprime la distance biologique entre les isolats du sud-est et du nord-est du Groenland correspond à l'attente théorique. Nous pouvons en conclure que ces isolats extrêmes, qui représentent deux directions différentes de migration, n'ont pas subi, même en admettant certains contacts entre eux, un échange soutenu de gènes comparable à celui qui s'est produit entre deux isolats avoisinants.

Il ressort de cette analyse que des traits morphologiques discontinus se prêtent bien à des problèmes de distance biologique. Par conséquent, ils méritent d'être traités plus rigoureusement au point de vue statistique.

Zusammenfassung

Der verhältnismäßig große Abweichungs-Koeffizient, der ein Ausdruck für den biologischen Abstand zwischen dem südöstlichen und nordöstlichen Isolat auf Grönland ist, entspricht den Erwartungen. Man kann annehmen, daß diese Isolate, welche zwei verschiedene Richtungen einer Völkerwanderung repräsentieren, nicht Gene in größerem Umfang ausgewechselt haben wie andere angrenzende Isolate, obwohl sie Berührung miteinander gehabt haben können.

Es geht aus dieser Analyse hervor, daß unkontinuierliche morphologische Züge zur Lösung von Problemen die biologische Entfernung betreffend geeignet sind.

BIBLIOGRAPHIE

- Akabori, Eizo:* Japanese J. med. Sci. 4/I, 61-315, 1933. — *Clark, Philip J.:* An Extension of the Coefficient of Divergence for Use With Multiple Characters, (reprinted from Copeia, 1952, No. 2), Yearbook of Physical Anthropology, pp. 209-264, 1952. — *Grüneberg, H.:* Quasi-continuous Variation in the Mouse, Symposia Genetica Centra d. Genetica del Consiglio Nazionale della Ricerche, Pavia 3, 215-217, 1952. — *Jørgensen, Jørgen Balslev:* Meddelelser om Grönland, 146, No. 2, 1953. — *Laughlin, W.S.:* Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, XV, 165-173, 1950. — *Mukherjee, R., C.R. Rao and J.C. Trevor:* The Ancient Inhabitants of Jebel Moya. Cambridge Univ. Press, 1955. — *Pedersen, P.O.:* Meddelelser om Grönland, vol. 142, No. 3, 1949. — *Rao, C.R.:* Advanced Statistical Methods in Biometric Research, Wiley, New York 1952. — *Sanghvi, L.D.:* Amer. J. phys. Anthropol., 11, 385-404, 1953. — *Sanghvi, L.D., and V.R. Khanolkar:* Data Relating to Seven Genetical Characters in Six Endogamous Groups in Bombay, Yearbook of Physical Anthropology. The Viking Fund, Inc., New York 1949. — *Skeller, Erik:* Meddelelser om Grönland. 107, No. 4, 1953. — *Spuhler, J.N.:* Amer. Anthropol. 56, no. 4, 1954; Amer. J. phys. Anthropol. 13, 391, 1955. — *Sullivan, L.R.:* Anthropological Papers of the Amer. Museum nat. History, no. 23, 207-258, 1922. — *Tukey, J.W.:* Transformations Related to the Angular and the Square Root. Statistical Research Group Memorandum Report 24, Princeton University, Princeton, N.J. — *Wood-Jones, Frederic:* J. Anat. 63, 179-195, 368-378, 438-445, 1931; 68, 96-108, 1934.

Authors' address: Dr. W. S. Laughlin, University of Wisconsin, Madison Wisc. (USA); Dr. J. B. Jørgensen, Laboratory of Anthropology, Institute of Medical Anatomy, 63, Nørre Alle, Copenhagen Ø (Denmark).

ÜBER DIE GRENZEN PRAKTISCHER EUGENIK

Von FRITZ LENZ

Prof. em. der Humangenetik, Univ. Göttingen

Ich gebrauche im folgenden den Begriff «Eugenik» so, wie ihn *Francis Galton* schon i. J. 1883 verstanden hat. *Galton* hat die Eugenik (eugenics) definiert als eine Wissenschaft (science), die sich mit allen Einflüssen beschäftigt, welche die erblichen Eigenschaften einer Rasse verbessern oder beeinträchtigen und die im Bereich der sozialen Gemeinschaft (under social control) stehen. Unter «Rasse» (race) verstand *Galton* eine durch Generationen sich fort pflanzende Gemeinschaft von Menschen. Er hatte erkannt, daß die erbliche Veranlagung eine Grundlage aller menschlichen Leistungsfähigkeit und Kultur ist. Was ihm vorschwebte, war eine soziale Hygiene der erblichen Veranlagung.

Ohne *Galtons* Schriften zu kennen, ist *Alfred Ploetz* zu derselben Konzeption einer Eugenik gekommen. Er benannte dieses Gebiet nur anders, nämlich «Rassenhygiene». *Ploetz* verstand ebenso wie *Galton* unter «Rasse» eine «durch Generationen lebende Gesamtheit von Menschen». Er war mehr Sozialreformer als wissenschaftlicher Forscher. Er hat i. J. 1895 geschrieben, sein Buch wende sich «hauptsächlich an den sozialen Praktiker». *Ploetz* hatte mehrere Jahre in den Vereinigten Staaten als praktischer Arzt gelebt. Er hat versucht, die Eugenik als eine internationale Bewegung zu begründen, und es war ihm eine schmerzhafte Enttäuschung, daß dieser Plan wegen nationaler Sonderinteressen nicht durchgeführt werden konnte.

In Deutschland war neben *Ploetz* auch *Wilhelm Schallmayer* ein Bahnbrecher eugenischen Denkens. Sein Buch «Vererbung und Auslese im Lebenslauf der Völker» war in den ersten Jahrzehnten unseres Jahrhunderts das führende eugenische Werk in Deutschland.

Ploetz und *Schallmayer*, die beide zunächst jahrelang als Ärzte tätig waren, erkannten, daß durch die Erfolge der Medizin und

Hygiene viele von Erbanlage schwächliche und kränkliche Menschen am Leben erhalten werden, und daß durch deren Fortpflanzung die Lebenstüchtigkeit der kommenden Generationen beeinträchtigt wird. In diesem Gewissenskonflikt gaben beide die ärztliche Tätigkeit auf, um sich ganz der Eugenik zu widmen. *Ploetz* hoffte, daß der Konflikt zwischen Individualhygiene und Rassenhygiene eine Lösung finden werde, indem es der biologischen Wissenschaft gelingen werde, die Erbanlagen in günstiger Richtung zu ändern. Diese seine Hoffnung hat sich als ein unerfüllbarer Wunschtraum erwiesen.

Tage Kemp, der führende dänische Humangenetiker, dem ich diese Abhandlung zu seinem 60. Geburtstag widme, setzt der Erbhygiene («Arvehygiejne») ein viel bescheideneres und realistischeres Ziel. Er sagt in seinem Buch von 1951, die Erbhygiene sei eine rein medizinische Disziplin; ihre Aufgabe sei lediglich, erbliche Krankheiten und das daraus folgende Unglück zu verhüten. Maßnahmen der Erbhygiene sollen ausschließlich auf Wunsch der betroffenen Patienten vorgenommen werden.

Man hat bekanntlich in den Vereinigten Staaten seit 1907 angefangen, Personen, die an erblichen Krankheiten leiden, von der Fortpflanzung auszuschalten. Bis 1955 sind in 27 Staaten der USA gegen 60 000 Personen, hauptsächlich Schwachsinnige, durch chirurgischen Eingriff sterilisiert worden. Auch in jenen amerikanischen Staaten, in denen verhältnismäßig am meisten sterilisiert wird (North Carolina, Georgia, Virginia), werden von einem Jahrgang der Bevölkerung nicht mehr als 3 von 1000 Individuen sterilisiert, in den meisten Staaten viel weniger, im Durchschnitt der USA noch nicht einmal 1 von 1000.

In größerem Umfang sind unter dem nationalsozialistischen Regime in Deutschland Sterilisierungen vorgenommen worden. In der Zeit der Anwendung des «Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses» sind im ganzen schätzungsweise gegen 300 000 Personen, hauptsächlich Schwachsinnige, sterilisiert worden. Eine deutliche Abnahme von Schwachsinn und erbbedingten Geisteskrankheiten ist in den darauf folgenden Geburtsjahrgängen aber nicht festgestellt worden. Im Durchschnitt ist von der Bevölkerung des damaligen Deutschen Reiches höchstens 1% der in Betracht kommenden Jahrgänge sterilisiert worden, also immerhin relativ 10 mal so viel je Jahrgang als in den Vereinigten Staaten.

Die Sterilisierung von schwer Schwachsinnigen (Idioten und

Imbezillen) ist eugenisch wenig wirksam, da diese nur ausnahmsweise Kinder bekommen. Ungleich wirksamer wäre die Sterilisierung von leicht Schwachsinnigen (Debilen). Wenn man alle Individuen, die wegen geistiger Schwäche hilfsschulbedürftig werden, als debil ansieht, sind rund 5% der deutschen Bevölkerung debil. Verschiedene Erhebungen haben gezeigt, daß rund zwei Drittel aller Debilen von einem oder zwei debilen Eltern abstammen. Es wäre also theoretisch möglich, in einer einzigen Generation die Häufigkeit des leichten Schwachsins auf ein Drittel der bisherigen herabzudrücken. Eine so große Zahl von Debilen würde sich schwerlich freiwillig sterilisieren lassen. Gegen eine zwangsmäßige Sterilisierung bestehen aber ernste Bedenken.

Als ich kurz nach der Machtübernahme Hitlers im Frühjahr 1933 hörte, daß ein Sterilisierungsgesetz erlassen werden sollte, habe ich in der Zeitschrift «Eugenik» dringend vor zwangsmäßiger Sterilisierung gewarnt. Das betreffende Heft der «Eugenik» vom April 1933 war das letzte, das erscheinen konnte; die Zeitschrift wurde verboten. Ich habe eine Mitwirkung an den «Erbgesundheitsgerichten», zu der ich aufgefordert wurde, von vorneherein und konsequent abgelehnt.

Es ist nicht zu bezweifeln, daß durch die unter dem nationalsozialistischen Regime durchgeföhrten Sterilisierungen die Entstehung von zahlreichen Schwachsinnigen verhütet worden ist. Wenn gleichwohl in den darauf folgenden Geburtsjahrgängen eine deutliche Abnahme von Schwachsinn und erbbedingten Geisteskrankheiten nicht festgestellt worden ist, so kann das durch den zweiten Weltkrieg und seine Folgen bedingt sein. In diesem Kriege sind ungefähr 4½ Millionen deutscher Männer umgekommen. Das ist reichlich ein Viertel aller Männer, die damals im Fortpflanzungsalter standen. Von den Überlebenden war ein großer Teil wegen körperlicher oder geistiger Fehler nicht kriegstauglich. Infolgedessen war unter den während und nach dem Kriege Geborenen ein erhöhter Prozentsatz von Kindern mit körperlichen oder geistigen Fehlern zu erwarten. Diese Gegenauslese hat durch die Sterilisierung von einigen Hunderttausend Schwachsinnigen und anderen Erbkranken jedenfalls nicht ausgeglichen werden können.

Die amerikanischen Eugeniker Poponoe und Johnson haben 1920 in einem Buch über angewandte Eugenik (Applied Eugenics) geschrieben, es sei anzunehmen, daß in der Zeit des ersten Weltkrieges die erbbedingte Qualität der beteiligten Völker stärker ge-

litten habe als in irgendeiner anderen, gleich langen Zeit der Weltgeschichte. Das gilt meiner Ansicht nach in noch höherem Grade von dem zweiten Weltkrieg. Wenn die führenden Politiker eugenisch zu denken gelernt hätten, so hätte weder der erste noch der zweite Weltkrieg stattgefunden.

Es bleibt zu erörtern, ob der Erzeugung erbkranker Kinder besser als durch Sterilisierung auf andere Weise vorgebeugt werden könne. Im nationalsozialistischen Staat gab es außer dem «Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses» ein «Gesetz zum Schutze der Erbgesundheit des deutschen Volkes». Dieses wurde auch als «Ehegesundheitsgesetz» bezeichnet, was seinen Inhalt besser kennzeichnete. Es diente nämlich praktisch nur dem Schutz gesunder Personen vor ehelicher Verbindung mit einem Partner, der an einer ansteckenden Krankheit (z.B. Syphilis) oder an einer schweren Erbkrankheit litt. Da schwer erbkranke Personen sterilisiert wurden, hatte das «Ehegesundheitsgesetz» eigentlich nur individuelle Bedeutung.

Eheverbote, die eugenisch gedacht waren, sind zwar oft gefordert und in einigen Staaten auch eingeführt worden. Solche sind aber noch schwerer in größerem Umfang durchzuführen als eugenische Sterilisierungen; sie sind auch weniger wirksam, da uneheliche Fortpflanzung durch Eheverbote nicht verhindert wird; sie stören auch die soziale Ordnung.

Eugenische Eheberatung ist in vielen Einzelfällen nützlich. Ich habe im Laufe von drei Jahrzehnten ziemlich viele heiratswillige Paare und auch Einzelpersonen beraten. In den meisten Fällen konnte ich beruhigen. Aber auch wenn ich warnen mußte, ist mein Rat, von wenigen Einzelfällen abgesehen, befolgt worden. Eine nennenswerte eugenische Wirkung für die Gesamtheit hat die Eheberatung nicht. Eine staatlich vorgeschriebene erbhygienische Eheberatung erfordert einen großen Apparat und sie wird, wie die Erfahrung gezeigt hat, leicht zur bloßen Formsache.

Schwangerschaftsunterbrechung aus eugenischer Indikation war unter dem nationalsozialistischen Regime nur zulässig, wenn die betreffende Frau nach dem Sterilisationsgesetz anschließend unfruchtbar gemacht wurde. Schwangerschaftsunterbrechung als solche ist kein zweckmäßiges Mittel der Eugenik.

Manche Autoren erwarten von einer Geburtenregelung durch Kontrolle der Empfängnis (birth control oder family planning) einen wesentlichen Erfolg für die Eugenik. Für eugenische Regelung

der Empfängnis ist in Deutschland besonders *Alfred Grotjahn* eingetreten. *Grotjahn* war nach dem ersten Weltkrieg Professor für Soziale Hygiene an der Universität Berlin. Er sah in der Eugenik das Kernstück der Sozialen Hygiene. Ich bin mit *Grotjahn* der Meinung, daß eine planmäßige Beschränkung der Kinderzahl unvermeidlich ist. Wenn in der Deutschen Bundesrepublik auf eine Ehe im Durchschnitt noch 5 bis 6 Kinder kämen, wie es vor 70 bis 80 Jahren der Fall war, wäre eine ausreichende Ernährung der Bevölkerung auf dem zusammengedrängten Lebensraum nicht möglich. Leider ist aber die Kinderzahl in der deutschen Bevölkerung so gering geworden, daß sie zur Erhaltung des Bestandes nicht mehr ausreicht. Die Beschränkung der Kinderzahl durch Empfängnisverhütung hat nicht nur quantitativ sondern auch eugenisch bedenkliche Folgen. Es gibt keine Methode der Empfängnisverhütung, die völlig sicher ("fool proof") wäre. Alle solche Methoden setzen Intelligenz und Selbstbeherrschung voraus; sie versagen daher gerade bei jenen, deren Fortpflanzung für sie selbst und für die soziale Gemeinschaft am wenigsten erwünscht wäre.

Ich habe Jahrzehntelang die Ansicht vertreten, die Verhinderung der Fortpflanzung erbkranker Personen sei nicht die Hauptaufgabe der Eugenik. Wichtiger als negative sei positive Eugenik. Die Hauptaufgabe positiver Eugenik sei, *indirekte Maßnahmen* zu treffen, welche geeignet seien, die Fortpflanzung überdurchschnittlich veranlagter Familien zu fördern. Die Eugenik müsse auf allen Gebieten des öffentlichen Lebens wirtschaftliche und soziale Einrichtungen anstreben, welche bei begabten und tüchtigen Ehepaaren die Bedenken gegen die Erzeugung einer ausreichenden Zahl von Kindern vermindern würden.

Ich bin in diesem Sinne in Publikationen und Denkschriften an Regierungsstellen für einen «Ausgleich der Familienlasten» auf dem Wege einer Steuerreform eingetreten. Meine Gedanken sind zum Teil durch die Einführung von drei Steuerklassen mit unterschiedlichem Tarif für Ledige, Ehepaare und Familien mit Kindern verwirklicht worden. Dieses Steuersystem hat den Zusammenbruch des nationalsozialistischen Staates überlebt; es gilt noch gegenwärtig in der Deutschen Bundesrepublik. Es hat den Niedergang der Geburtenzahl bis unter das Minimum der Erhaltung allerdings nicht aufhalten können.

Im Jahre 1953 kamen im Bundesgebiet auf eine rein evangelische Eheschließung im Durchschnitt nur noch 1,67 ehelich geborene

Kinder, auf eine rein katholische 1,85 eheliche Kinder. Auch in der katholischen Bevölkerung werden also die meisten Konzeptionen, die bei unbeeinflußter Fortpflanzung eintreten würden, verhütet. Nur dadurch, daß dazu rund 10% unehelich geborener Kinder kommen, ergibt sich rechnerisch eine durchschnittliche Zahl von etwas über 2 Kindern je Ehe.

Allgemein gleich hohe Kindergelder wirken eugenisch nicht günstig. Solche fördern, falls sie überhaupt bevölkerungspolitisch wirksam sind, vorzugsweise die Fortpflanzung leistungsschwacher und minderbegabter Menschen.

Galton und andere Eugeniker haben ihre Hoffnung auf eine eugenische Erziehung der Bevölkerung gesetzt. Der amerikanische Genetiker *C. C. Little* hat im Jahre 1947 geschrieben: "Genetics will steadily exert a highly desirable pressure on human thought in the direction of unselfish interest in and attention to coming generations and the future welfare of mankind." Der bahnbrechende amerikanische Genetiker *H. J. Muller* meinte im Jahre 1950: "It would seem absurd to suppose that, if civilisation succeeds in surviving the present world crisis in a progressive form, the present disregard of biological fundamentals will persist indefinitely." In Deutschland ist die Einsicht in die genetischen Grundlagen des Völkerlebens und der Kultur eher noch weniger verbreitet als in den USA. Man hat bei uns die bösen Erfahrungen mit dem Mißbrauch biologischer und eugenischer Begriffe durch das nationalsozialistische System gemacht. Dazu kommt, daß während der Diktatur des gealterten Stalin in der Sowjetunion von dem Phantasten *Lyssenko* eine «neue sowjetische Biologie» verkündet und die in den westlichen Ländern betriebene wissenschaftliche Genetik verdammt wurde. Deshalb stecken bei uns die meisten Leute lieber den Kopf in den Sand und wollen von Biologie und Genetik nichts mehr wissen. Das deutsche Denken ist überhaupt vorwiegend historisch orientiert, Biologie und Genetik hält man für die «Bildung» für nicht erforderlich. Und viele Historiker flüchten ins Mittelalter. Viele Leute meinen auch, daß biologisches und eugenisches Denken ihren persönlichen Interessen zuwiderlaufe. Aus diesen Gründen hat biologische und eugenische Aufklärung wenig Aussicht auf rechtzeitigen Erfolg.

Die Probleme einer praktischen Eugenik sind durch die Ergebnisse der Mutationsforschung in den letzten Jahren noch ernster als vorher geworden. Wir wissen heute, daß detrimentale Mutationen

viel häufiger sind, als man vor einigen Jahrzehnten annahm. *H. J. Muller* hat im Jahre 1950 eine sehr beherzigenswerte Arbeit über die Verbreitung detrimentaler Mutanten in den Bevölkerungen der abendländischen Kulturländer veröffentlicht: "Our load of mutations". Man kann verschiedener Meinung sein, ob die von *Muller* angewandten Formeln und Rechnungen im einzelnen zutreffen oder nicht. Ich sehe aber keine Möglichkeit, *Mullers* Ergebnis, daß ein beträchtlicher Prozentsatz aller Menschen Träger neuer detrimentaler Mutanten ist, zu widerlegen. Wenn man dazu an die detrimentalen Mutanten denkt, welche die gegenwärtige Generation von früheren Generationen übernommen hat, so muß man mit *Muller* zu dem Schluß kommen, daß in den Ländern westlicher Zivilisation ein Mensch im Durchschnitt Träger mehrerer, vielleicht vieler detrimentaler Gene ist. Durch die große Zahl der leicht detrimentalen Gene sind diese Bevölkerungen schwerer belastet als durch die relativ seltenen pathogenen Gene, die schon in Einzahl ein schweres Erbleiden verursachen können. Gerade die leichter detrimentalen Mutanten bleiben in der modernen abendländischen Zivilisation durch eine größere Zahl von Generationen erhalten als in Zeiten und Ländern mit härteren Lebensbedingungen.

Es ist nach *Muller* eine unrealistische Vorstellung, wenn man meint, daß die Beeinträchtigung der erbbedingten Lebenstüchtigkeit durch immer größere Fortschritte der Medizin und Hygiene auf unbegrenzte Zeit ausgeglichen werden könne. *Muller* glaubt, daß die Anhäufung detrimentaler Gene durch eine eugenisch gelenkte Auslese aufgehalten werden könne. Eine solche eugenische Auslese erfordere nur die Ausschaltung eines relativ kleinen Bruchteils der Bevölkerung von der Fortpflanzung; dieser Prozentsatz sei sehr viel kleiner als der, der bei nicht gelenkter natürlicher Auslese ausgeschaltet werde. Ich habe früher auch so gedacht und im Jahre 1932 von der Eugenik gesagt: «Sie ist der einzige Weg, auf dem die Menschheit der schonungslosen natürlichen Auslese entgehen kann und zwar dadurch, daß diese durch eine bewußte, vernünftige und wahrhaft humane Auslese ersetzt wird.» Ich glaube heute nicht mehr, daß eine eugenische Auslese in einem Ausmaß durchgeführt werden könnte, daß dadurch die Entartung der westlichen Kulturvölker aufgehalten werden könnte. In weniger zivilisierten Zeiten und Ländern werden die detrimentalen Mutanten durch Hungersnöte, schwere Winter, Pocken, Fleckfieber und ungezählte andere harte Lebensbedingungen immer wieder ausgemerzt. Wir können eine

derart scharfe Auslese nicht annähernd ersetzen; wir können das auch nicht *wollen*. Auch *Muller* hat darauf aufmerksam gemacht, daß die geringe Kinderzahl in den Ländern westlicher Zivilisation keinen Raum läßt für eine eugenische Auslese, die der Anhäufung detrimentaler Mutanten Einhalt gebieten könnte.

Die Bevölkerung der Erde nimmt jährlich um über 30 Millionen zu; die Länder westlicher Zivilisation sind daran aber wenig beteiligt. Es sind hauptsächlich Länder, in denen die Ernährung der Bevölkerung schon gegenwärtig ein ungelöstes Problem ist. Wenn diese Länder, die noch eine hohe Geburtenrate haben, die Begrenzung der Bevölkerungszahl nicht dem Hunger überlassen wollen, werden sie zu drastischen Einschränkungen der Fortpflanzung gezwungen sein. Dabei drängen sich eugenische Gesichtspunkte geradezu auf. Dort kann also eine Eugenik im Sinne einer umfassenden qualitativen Bevölkerungspolitik noch Aussichten haben. Eine solche wird aber schwerlich allein durch Empfängnisverhütung durchgeführt werden können. Gerade in übervölkerten Ländern mit niedrigem Lebensstandard ist eine Geburtenkontrolle durch planmäßige Einschränkung der Empfängnis kaum durchführbar.

In den letzten Jahren sind die Probleme einer praktischen Eugenik durch die Möglichkeit, Energie aus Atomspaltung zu gewinnen, noch ernster geworden als vorher. Gegenwärtig werden mindestens Zehntausende, vielleicht aber schon Hunderttausende gesunder junger Menschen im Uranbergbau eingesetzt. Man kann bei der Arbeit unter Tage den größten Teil des entstehenden Gesteinsstaubes absaugen; aber eine Einatmung radioaktiven Staubes wird sich schwerlich ganz vermeiden lassen. Dazu kommt die direkte radioaktive Strahlung aus dem Gestein. Es ist damit zu rechnen, daß auf diese Weise zahlreiche detrimentalale Mutationen in der Erbmasse gesunder junger Menschen entstehen.

Das wird in noch viel größerem Umfang der Fall sein, wenn, wie es geplant wird, die bisherigen Energiequellen, Kohle und Erdöl, weitgehend durch Atomenergie ersetzt werden. Man sagt uns, daß ohne eine Umstellung der Energiewirtschaft auf Atomenergie die Ernährung der rapid zunehmenden Erdbevölkerung nicht möglich sein werde. Man unterschätzt dabei meines Erachtens aber die Folgen detrimentalaler Mutanten, die bei einer derartigen Ausweitung der Atomwirtschaft zu erwarten sind. Es wird schwerlich zu vermeiden sein, daß die Abfallstoffe der Atombetriebe zu einer Vermehrung der Radioaktivität der Atmosphäre und des Wassers füh-

ren. Wie *Muller* dargelegt hat, kann eine Vermehrung der detrimentalen Mutanten den genetischen Tod großer Bevölkerungen zur Folge haben. *Tage Kemp* hat daher auf der Atomenergie-Konferenz, die im August 1955 in Genf stattgefunden hat, mit großem Ernst gefordert, daß in der Atomwirtschaft alle Schutzmaßnahmen getroffen werden, die nur irgend möglich sind.

Die praktische Eugenik setzt wie alle angewandte Wissenschaft Ziele und damit Werte voraus. Ich kann auf das Problem des Wertes, das für die Frage der Grenzen praktischer Eugenik so wesentlich ist, nur kurz eingehen. Die abendländische Kultur hat ihre Wurzel im Christentum. Das ursprüngliche Christentum sieht den letzten Wert im Heil der unsterblichen Seele. Die meisten Abendländer haben seit der «Aufklärung» oder «Säkularisation» den Glauben an ein jenseitiges Leben zwar aufgegeben, die absolute Wertung des Individuums aber beibehalten. Es ist schwerlich ein Zufall, daß gerade die abendländischen Völker in ihrer nachchristlichen Zeit, wie der englische Polyhistor *Arnold Toynbee* sie kennzeichnet, extrem kinderarm geworden sind. Die einzigen Kinder oder die einzigen zwei Kinder sollen es besser haben, nicht in einem jenseitigen Leben, sondern hier auf der Erde. Die protestantischen Bevölkerungen haben mit dem individualistischen Zweikindersystem angefangen, die katholischen folgen nach.

Julian Huxley hat im Jahre 1947 in einem Buch (*Man in the Modern World*), das auch in deutscher Übersetzung erschienen ist, gesagt: «Das Einzelwesen ist der endgültige Maßstab.» In derselben Schrift sagt *Julian Huxley*: «Wenn die Menschen einmal die letzten Folgerungen der evolutionären Biologie erfaßt haben werden, wird die Eugenik zwangsläufig ein Teil der Religion der Zukunft werden.» Ähnlich hat sich auch schon *Galton* geäußert. Meiner Ansicht nach kann die Biologie keine Religion begründen. Letzte Werte lassen sich überhaupt nicht wissenschaftlich begründen. Letzte Werte sind Sache des Glaubens. Es läßt sich wissenschaftlich nicht entscheiden, ob unsere Enkel und Urenkel in höherem Grade unsere «Nächsten» sind als die räumlich von uns entfernten Chinesen der Gegenwart. Es läßt sich wissenschaftlich auch nicht sagen, in welchem Verhältnis das Interesse künftiger Generationen mit dem der gegenwärtigen Generation abzuwagen sei. In dieser Dialektik der Wertung des modernen Abendlandes liegt die letzte Problematik einer praktischen Eugenik.

Zusammenfassung

In Deutschland haben zuerst *Ploetz* und *Schallmayer*, ohne *Galtons* Arbeiten zu kennen, eugenische Gedanken entwickelt. Ihnen schwebte ebenso wie *Galton* eine Reform aller Gebiete des sozialen Lebens unter eugenischen Gesichtspunkten vor. Eine derart umfassende Eugenik hat sich nicht verwirklichen lassen; sie ist Utopie geblieben. Eine Erbhygiene im Sinne *Kemps* als rein medizinische Disziplin ist bescheidener und realistischer; sie kann in vielen Fällen erbliche Krankheiten verhüten.

Im Deutschen Reich sind unter der Diktatur Hitlers schätzungsweise 300 000 Personen, meist Schwachsinnige, sterilisiert worden. Ob infolge dieser Sterilisierungen die Häufigkeit von Schwachsinn und anderen Erbkrankheiten abgenommen hat, hat sich statistisch nicht feststellen lassen. Jedenfalls ist die Gegenauslese des zweiten Weltkrieges dadurch nicht ausgeglichen worden.

In der Deutschen Bundesrepublik kamen im Jahre 1953 auf eine rein evangelische Eheschließung im Durchschnitt nur noch 1,67 ehelich geborene Kinder, auf eine rein katholische 1,85 eheliche Kinder. Eine derart geringe Kinderzahl läßt für eine erfolgreiche Eugenik keinen Raum. Es ist anzunehmen, daß infolge weitgehender Einschränkung der natürlichen Auslese in der Gegenwart detrimetale Gene viel häufiger erhalten bleiben als in früheren Zeiten und damit in der Bevölkerung zunehmen.

Außerdem ist zu erwarten, daß mit der steigenden Anwendung radioaktiver Stoffe die Zahl detrimetaler Mutationen zunehmen wird, zumal wenn die Energiewirtschaft zum großen Teil auf Atomenergie umgestellt werden wird. Die Eugenik muß darauf dringen, daß alle nur irgend möglichen Maßnahmen zum Schutz der Erbmasse vor radioaktiver Strahlung getroffen werden. In dieser Aufgabe begegnet sich die Erbhygiene im Sinne *Kemps* mit der Eugenik im Sinne *Galtons*.

Summary

Ploetz and *Schallmayer* were the first who developed eugenic ideas in Germany; they did not know *Galton's* work at that time. Like *Galton*, they imagined reforms of all parts of social life on eugenic principles. Such a universal eugenic program could not be realized, it remained utopian. Genetic hygiene as conceived by *Kemp* as a purely medical subject is more modest and realistic. In many cases it is able to prevent hereditary diseases.

It is estimated that under Hitler's dictatorship, in Germany 300 000 persons, mostly feeble minded, have been sterilized. There is no statistical evidence whether the frequency of mental deficiency and other hereditary diseases has decreased as a consequence of these sterilizations. The author supposes that they did not balance the *contraselection* of the second World War.

In 1953, in the German Federal Republic there was an average of 1.67 legitimate children per purely protestant marriage and of 1.85 children per catholic marriage. Such a low number of births leaves no space for really successful eugenics. At present, due to the reduction of natural selection, detrimental genes presumably will be preserved much more often than in former times and so they will increase in the population.

Furthermore, it is to be expected that the increasing application of radioactive materials will raise the frequency of detrimental mutations, especially if energy production will mainly be based on atomic energy. Eugenicists must insist that all possible measures have to be taken to protect the genes from radioactive radiations. At this task *Kemp*'s genetic hygiene meets *Galton*'s eugenics.

Résumé

Ploetz et *Schallmayer* ont été les premiers à propager des idées eugéniques en Allemagne, sans d'ailleurs avoir eu connaissance des travaux de *Galton*. De même que *Galton*, ils caressaient l'idée d'une réforme de tous les secteurs de la vie sociale basée sur des principes eugéniques. Mais un tel programme eugénique ne devait jamais se réaliser et demeura à l'état d'utopie. Une hygiène génétique, conçue par *Kemp* comme une pure discipline médicale, est beaucoup plus modeste et réaliste et peut prévenir, dans maints cas, la manifestation d'une maladie héréditaire.

En Allemagne, sous la dictature d'Hitler, environ 300 000 personnes, pour la plupart des débiles mentaux, ont été stérilisées. Mais nous n'avons aucune preuve statistique qu'une diminution de la fréquence de la déficience mentale et d'autres maladies héréditaires ait résulté de ces stérilisations. Et il n'en reste pas moins que les mesures mentionnées n'ont pas compensé la contre-sélection de la deuxième guerre mondiale.

En 1953, il y avait dans la République Fédérale Allemande une moyenne de 1,67 enfants légitimes par mariages protestants et 1,85 enfants issus de mariages catholiques. Ce nombre restreint

d'enfants ne laisse pas place à une eugénique satisfaisante. Il faut supposer que des gènes nocifs resteront beaucoup plus fréquemment conservés de nos jours que par le passé et de ce fait même s'accroîtront en raison de la réduction de la sélection naturelle.

En outre, on doit s'attendre à une augmentation des mutations pathologiques dans la population résultant de l'application croissante des substances radioactives, et à plus forte raison si la production d'énergie se voit en grande partie remplacée par l'énergie atomique. L'eugénique a le devoir d'exiger que toutes les mesures possibles soient prises pour la protection du patrimoine héréditaire des irradiations radioactives. Dans ce sens, l'hygiène génétique préconisée par *Kemp* rejoint l'eugénique de *Galton*.

Mohr, J.: Acta genet. 6, 24–34, 1956

University Institute of Genetics, Oslo

TO WHAT EXTENT HAS LINKAGE BETWEEN VARIOUS HUMAN BLOOD GROUP SYSTEMS BEEN EXCLUDED?

JAN MOHR

Introduction

In spite of the extensive work on blood groups in our time, surprisingly few data on the linkage relations of the various systems have been published. The most comprehensive earlier studies appear to be those of *Holt, Thompson, Sanger and Race* [1952] concerning the ABO, MNS, Rh, *Lewis*, *Lutheran*, P, *Duffy*, *Kell* and *Kidd* systems, and of *Mohr*, [1954], the latter concerning the same systems except the two last mentioned. Only one case of probable linkage has been found, namely that of the *Lewis* and *Lutheran* systems (*Mohr* [1954, 1956 and earlier]). For references to other studies of linkage relations between blood group systems, the reader is referred to *Race and Sanger* [1954].

The purpose of this paper is to present some new linkage data, and to examine, after adding these data to those of the earlier studies mentioned above, to what extent linkage may be ruled out in the various cases. This of course also implies a search for possible new indications of linkage. It would seem of interest to pursue the linkage studies in this field far enough to narrow down the possible crossing over frequencies in each case to a fairly short interval. This interval will of course in most cases comprise the crossing over frequency of 50%, which corresponds to free segregation.

Material and Method of Selection

The present material consists of 52 Norwegian families in which the parents and at least two children have been examined, making a total of 184 children. For purposes of identification these families will in any future publications be referred to under their designation number or letter, namely: 1, 3, 27, 35, 38, 41, 43, 46, 49, 51, 52, 56, 57, 58, 63, 71, 74, 75, 80, 85, 88, 252, 254, 271, 272, 283, 337, 340, 343, 351, 352, 354, 356, 357, 359, 360, 361, 369, 544, 545, 546, 548, 550, 554, 559, 563, 568, 572, 575, Skin, Me, Ba. None of these families are identical with any of those dealt with by *Mohr* in 1954, although some of the numbers are the same.

All these families, except the three last mentioned, were traced through a municipal housing society from which a list of families with at least three children was obtained. The families Skin, Me and Ba were selected because they contained children suffering from a rare form of infantile anemia.

Collection and Examination of Blood Samples

The samples were taken from the ear lobe into small glass tubes containing a drop of heparin. They were usually collected in the evening and examined the next day. Positive (weak when indicated) and negative controls were used as a routine. With a few exceptions the samples were tested with the following antisera: Anti-A, A₁, B, M, N, S, C, c, D, E, e (when E +), Le^a, Lu^a (when both parents were Lu (a-), testing of the children was often omitted), P, Fy^a, K, Jk^a. The Kidd typing was kindly carried out by Dr. J. U. *Lundevall*, Institute of Forensic Medicine, Oslo.

Observed and Expected Mode of Inheritance

Before analysing the material with regard to linkage, it was considered reasonable to examine the results for each blood group system with regard to possible deviations from the expected numbers.—The familial distribution of the Kidd blood groups was not analysed, as this had already been done by Lundevall [1956], who found no significant deviation from the expected distribution.

Tables I-IX show the observed numbers of children in the various categories for each mating type. The totals vary somewhat because some of the individuals have not been completely typed. A pair of twins with identical blood groups was counted as only one individual; therefore the largest number of children occurring in any table is 183, although the total number of children was as stated 184.

Table I. Inheritance of A_1A_2BO Groups.

Parents	Children						Total
	0	A_1	A_2	B	A_1B	A_2B	
0×0	26						26
$A_1 \times A_1$	3 (5.63)	32 (32.10)	4 (1.24)				39
$0 \times A_1$	16 (24.32)	45 (37.11)	3 (2.55)				64
$0 \times A_2$	2 (1.90)		2 (2.10)				4
$0 \times B$	6 (4.30)			3 (4.70)			9
$A_1 \times A_2$	3 (2.16)	5 (6.96)	4 (2.88)				12
$A_1 \times B$		6 (1.63)	1 (0.17)	2 (1.79)	2 (2.72)	0.19 (0.19)	9
$A_1 \times A_1B$		2 (2.50)		3 (0.95)	1 (1.45)	0.10 (0.10)	5
$A_2 \times A_2B$			2 (1.50)	1 (0.71)		0.79 (0.79)	3
$0 \times A_1B$	7 (6.00)			5 (6.00)			12
Total	56	97	15	10	5		183

Table II. Inheritance of MN Groups.

Parents	Children			Total
	M	N	MN	
M × M	22			22
N × N		12		12
M × N			15	15
MN × MN	10 (8.50)	6 (8.50)	18 (17.00)	34
M × MN	30 (24.50)		19 (24.50)	49
N × MN		15 (18.50)	22 (18.50)	37
Total	62	33	74	169

The numbers in brackets show the expected distributions. For systems with dominance¹ the gene frequencies had to be taken into account. The expected numbers were calculated in the conventional way (see e.g. *Race and Sanger [1954]*). Although not exact, this analysis was thought sufficient for the present purpose, namely to exclude the presence of deviations that might interfere with the analysis of linkage. The gene frequencies used for the calculations were: $0 = 0.6159$, $A_1 = 0.2593$, $A_2 = 0.0649$, $B = 0.0599$ (*Hartmann et al., Norway*), $Le^a = 0.4695$, $Le^? = 0.5305$ (*Andresen, Race and*

Table III. Inheritance of Ss Blood Groups.

Parents	Children		Total
	S	s	
S × S	17 (16.16)	3 (3.84)	20
S × s	42 (35.87)	18 (24.13)	60
s × s		31 (31)	31
Total	59	52	111

¹ The Rhesus system was treated as being without dominance, although this is only an approximation to the truth.

Table IV. Inheritance of Rhesus Groups.

Parents	Children								Total
	R ₁ R ₁	R ₁ r	rr	R ₁ R ₂	R ₂ r	R ₂ R ₂	R ₁ R ₀	R ₀ r	
R ₁ r × R ₁ r	7 (8.5)	21 (17.0)	6 (8.5)						34
R ₁ r × R ₁ R ₁	6 (4.0)	2 (4.0)							8
R ₁ r × rr		12 (11)	10 (11)						22
rr × rr			2 (2)						2
rr × R ₁ R ₁		4 (4.0)							4
R ₁ r × R ₁ R ₂	2 (3.5)	3 (3.5)		7 (3.5)	2 (3.5)				14
R ₁ r × R ₂ r		5 (3.75)	3 (3.75)	4 (3.75)	3 (3.75)				15
R ₁ r × R ₁ R ₀	2 (2.25)	3 (2.25)					4 (2.25)	4 (2.25)	9
rr × R ₁ R ₂		11 (8.5)			6 (8.5)				17
rr × R ₂ r			3 (4.5)		6 (4.5)				9
R ₁ R ₁ × R ₁ R ₁	5 (5)								5
R ₁ R ₁ × R'r		2 (3.0)					4 (3.0)	4 (3.0)	6
R ₁ R ₁ × R ₁ R ₂	4 (5.5)			7 (5.5)					11
R ₂ r × R ₂ r			2 (1.0)		2 (2.0)	2 (1.0)			4
Total	26	63	26	18	19		4	4	160

others, England and Scandinavia), Lu^a = 0.0428, Lu^b = 0.9572 (*Mohr*, Denmark), P = 0.553, p = 0.447 (*Henningsen*, Denmark), Fy^a = 0.4630, Fy^b = 0.5370 (*Mohr*, Denmark), K = 0.0461, k = 0.9539 (*Heistö*, Norway). For particulars and references see *Race and Sanger* [1954 and earlier edition]).

It appears from the tables that the observed numbers generally agree well with those expected. Relatively large deviations were found in the case of the *Lewis* and P systems for the mating types Le(a+) × Le(a-) and P × p. Therefore a more accurate analysis

Table V. Inheritance of Lewis Groups.

Parents	Children		Total
	Le(a+)	Le(a—)	
Le(a+) × Le(a—)	24 (15.01)	23 (31.98)	47
Le(a—) × Le(a—)	14 (13.87)	122 (122.06)	136
Total	38	145	183

was carried out for these matings by a method suggested by *Fisher* and described by *Taylor* and *Prior* [1939]. By this analysis there was no significant deviation from the expected distribution.

Linkage Relations

The families were scored by the method of *Finney* [1940]. Only "certain" families were taken into account, since it has been shown that the information gained by scoring also the "doubtful" families is rather slight. Table X shows the linkage scores, $S(\lambda)$, and the amounts of information, $S(z)$, for all the relations. In each section the upper number gives the amount of information, the lower the linkage score.

In conformity with earlier studies, none of the scores give any significant indication of linkage. The information on the *Lewis-Lutheran* relation, which is the only case in which a strong indication of linkage has been found in earlier studies, is unfortunately only slight. The score is, however, positive. The information originates

Table VI. Inheritance of Lutheran Groups.

Parents	Children		Total
	Lu(a+)	Lu(a—)	
Lu(a+) × Lu(a+)	3 (2.28)		3
Lu(a+) × Lu(a—)	16 (12.26)	8 (11.74)	24
Lu(a—) × Lu(a—)		87 (87)	87
Total	19	95	114

Table VII. Inheritance of Pp Groups.

Parents	Children		Total
	P	p	
P × P	66 (68.71)	10 (7.24)	76
P × p	44 (55.28)	36 (24.70)	80
p × p		7 (7.00)	7
Total	110	53	163

from a single family: Father Le (a—), Lu (a+), mother Le (a—), Lu (a—), three children all Le (a+), Lu (a—).

Table VIII. Inheritance of Duffy Blood Groups.

Parents	Children		Total
	Fy (a+)	Fy (a—)	
Fy (a+) × Fy (a+)	72 (68.95)	8 (11.01)	80
Fy (a+) × Fy (a—)	51 (45.91)	22 (27.08)	73
Fy (a—) × Fy (a—)		13 (13.00)	13
Total	123	43	166

Material of Holt et al. (table from Race and Sanger [1954] and Mohr [1954]) combined with the present data.

Table XI shows the combined results. A considerable amount of additional information could undoubtedly have been collected from other sources. It would, however, scarcely have changed

Table IX. Inheritance of Kell Blood Groups.

Parents	Children		Total
	K	k	
K × k	20 (17.91)	15 (17.09)	35
k × k		144 (144)	144
Total	20	159	179

Table X. Linkage Relations in the Present Material.

							ABO	
	Kidd	Duffy	Lewis	Kell	Luth.	Rheus	P	MNSs
Sex	23.994 — 1.223	37.399 + 2.777	25.073 — 2.333	15.000 + 5.000	9.000 — 1.000	122.000 — 12.000	51.050 — 10.890	96.000 + 22.000
ABO	16.256 + 10.069	43.098 — 9.938	19.150 — 0.368	15.490 + 7.705	3.675 — 1.652	59.637 + 9.999	37.297 + 2.020	41.675 + 1.020
MNSs	20.270 + 4.943	17.657 — 8.429	17.763 — 3.034	12.371 — 3.149	3.675 + 2.348	82.000 — 12.000	59.703 — 1.879	
P	13.818 + 3.470	10.029 — 3.649	9.394 — 2.669	15.385 + 4.885	— —	45.003 — 5.446		
Rheus	13.920 + 1.556	35.220 + 8.111	34.743 + 1.999	24.000 + 8.000	— —	19.000 — 5.000		
Luth.	—	0.952 + 0.646	0.556 + 2.965	10.094 — 2.010	—			
Kell	9.252 + 8.912	0.952 + 0.759	—					
Lewis	2.293 — 0.448	15.614 — 0.315	—					
Duffy	3.965 — 0.421	—						

Table XI. Combined Results (see p. 33).

	Kidd	Duffy	Lewis	Kell	Luth.	Rhesus	P	MNS _s	ABO
Sex	87,994 — 7,223 — 0,082 ± 0,107	b 257,399 — 22,577 — 0,038 ± 0,062	c 193,073 — 5,667 — 0,029 ± 0,072	c 133,000 — 1,000 — 22,000	c 197,000 — 20,000	a 1323,000 — 54,000	a 213,050 — 1,890	b 1167,000 — 3,000	b 386,029 + 3,222
ABO	76,256 + 14,069 + 0,184 ± 0,115	d 207,098 — 16,938 — 0,082 ± 0,069	b 130,150 + 16,632 + 0,128 ± 0,038	b 105,490 — 4,295 — 0,041 ± 0,097	b 166,675 + 4,348 + 0,026 ± 0,077	b 668,637 + 44,999 + 12,020	b 188,297 c 698,675 + 53,020	b 1167,000 — 3,000	+ 0,004 ± 0,034
MNS _s	101,279 + 9,943 + 0,098 ± 0,099	c 192,657 — 4,429 — 0,023 ± 0,072	b 158,763 — 4,034 — 0,025 ± 0,079	b 105,371 — 6,149 — 0,053 ± 0,097	b 154,675 — 1,652 — 0,011 ± 0,080	b 918,000 + 4,000 + 0,004 ± 0,033	b 249,703 — 5,879 — 0,024 ± 0,063	b 1167,000 — 3,000	+ 0,064 ± 0,038
P	24,818 + 4,470 + 0,180 ± 0,201	d 59,029 — 3,649 — 0,062 ± 0,130	c 41,394 — 1,669 — 0,038 ± 0,150	c 31,385 + 4,885 + 0,156 ± 0,178	d 40,000 — 1,000 — 0,025 ± 0,153	c 243,003 a — 18,446	c 272,000 — 16,000 — 0,129 ± 0,064	c 1167,000 — 3,000	+ 0,004 ± 0,033
Rhesus	+ 12,556 + 0,193 ± 0,124	+ 11,111 + 0,055 ± 0,071	+ 8,001 — 0,037 ± 0,068	+ 13,000 — 0,117 ± 0,095	+ 16,000 — 0,059 ± 0,061				
Luth.	3,000 + 1,000 + 0,333 ± 0,577	68,952 + 5,646 + 0,063 ± 0,106	c 67,556 + 49,965 + 0,740 ± 0,122	d 13,094 — 3,010 — 0,230 ± 0,276	d 116,252 + 55,952 + 17,000	d 116,252 + 55,952 + 17,000	d 116,252 + 55,952 + 17,000	d 116,252 + 55,952 + 17,000	
Kell	+ 7,912 + 0,487 ± 0,248	— 6,241 — 0,112 ± 0,134	— 1,000 — 0,059 ± 0,243						
Lewis	34,293 + 1,552 + 0,045 ± 0,171	d + 13,685 + 0,149 ± 0,101	c 97,614 + 13,685						
Duffy	16,965 + 2,579 + 0,152 ± 0,243	d + 13,685 + 0,149 ± 0,101							

the picture very much, since the gain would primarily concern relations on which the included data give relatively good information.

The upper number in each section is $S(\lambda)$, the middle $S(\chi)$ and the lower the ratio $L = S(\lambda)/S(\chi)$. Expressing the degree of linkage, L is zero in the case of free segregation and unity in the case of complete linkage. The relation between L and the crossing over frequency, c , is: $c = \frac{1}{2}(1-\sqrt{L})$. The standard error of L is written into each section of table XI. For each section any true value of L larger than its value in the section plus twice the standard error may be considered unlikely. The same applies of course to the corresponding crossing over frequencies.

The content of table XI may then roughly be summarized as follows: For two of the relations (marked a in the table) the existence of any closer linkage than 40% crossing over may be considered unlikely, for 19 relations (marked b) the same applies to linkages closer than 30% crossing over, for 13 relations (marked c) to linkages closer than 20%, crossing over and for 8 relations (marked d) to linkages closer than 10% crossing over. Conversely, some linkage looser than the crossing over frequency stated, may not be considered as excluded in any of these cases. In two cases, namely *Lutheran-Kidd* and *Kell-Kidd*, even closer linkages than 10% crossing over appear quite compatible with the data. As shown in earlier papers, the data strongly indicate that the *Lewis* and *Lutheran* blood group systems are interlinked.

Conclusion

For several of the relations only rather close linkages may be considered as excluded with reasonable certainty, and it seems quite possible that new cases of linkage among the systems concerned may be discovered. A collection of further data is therefore highly desirable.

Summary

Information is presented on the linkage relations of nine blood group systems, extracted from 52 Norwegian families. The extent to which linkage may be excluded when this information is combined with earlier data, is discussed with regard to the various relations.

Résumé

L'auteur expose les rapports de linkage entre 9 systèmes de groupes sanguins basés sur l'examen de 52 familles norvégiennes. Il discute dans quelle mesure un linkage peut être exclu dans les diverses combinaisons, lorsque les résultats récents sont combinés avec les données antérieures.

Zusammenfassung

Der Autor gibt die Koppelungsverhältnisse von neun Blutgruppensystemen, die sich auf Untersuchungen von 52 norwegischen Familien stützen, bekannt. Es wird erörtert, in welchem Ausmaß es bei den verschiedenen Kombinationen möglich ist, Koppelung auszuschließen, wenn die neuen Ergebnisse den bereits vorliegenden hinzugefügt werden.

REFERENCES

- Finney, D.J.:* Ann. Eugen., London. 10, 171-214, 1940.
Holt, H.A., J.S. Thompson, R. Sanger and R.R. Race: Heredity 6, 213-216, 1952.
Lundevall, J.: Acta path. microbiol. scand. 38, 39-42, 1956.
Mohr, J.: A Study of Linkage in Man. Munksgaard, Copenhagen 1954, p. 1-119.
Id.: On the Linkage between the Lewis and Lutheran Blood Group Systems. Proc. IXth Int. Cong. Gen. 1956.
Race, R.R. and R. Sanger: Blood Groups in Man. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1954.

Author's address: Dr. Jan Mohr,
Institute of Genetics,
Karl Johansgate 47, Oslo (Norway).

Galton Laboratory, University College, London

SOME NOTES ON HEREDITY COUNSELLING

By L.S. PENROSE

The art of giving advice to prospective parents on the chances that a specified trait will occur in a child is rapidly becoming a duty of medical geneticists. *Kemp* [1951] has been a pioneer in this field and he has recorded many useful examples from his own experience. There are two extreme types of case on which it is easy to advise. In the first type the genetical picture is precisely known and the gene concerned is manifested according to Mendelian rules. The arithmetical calculation of chances can be based upon the expectation of exact ratios. For example, parents who have produced a phenylketonuric child can be told that the chance of recurrence in another of their children is one in four. They may ask for the chance that a grandchild will be affected. Only unaffected children will breed and two thirds of these will be carriers. The gene frequency has next to be ascertained and, in phenylketonuria, it is about 1/200. Hence, the chance that one of these unaffected children will mate with another carrier is 1/100. The chance that both parents in such a mating are carriers will then be $2/3 \times 1/100 = 1/150$ and, in this case, $\frac{1}{4}$ of the offspring will be phenylketonuric. Thus the chance of a phenylketonuric grandchild is 1/600. Of course, if the spouse selected is a cousin or a person closely related to a phenylketonuric, the risk will be appreciably greater than this but it can still be quite accurately estimated.

The other simple type of case lies at the other extreme. It is that in which so little is known that only a very rough estimate of probability can be given, based upon purely empirical data. Advice given in these circumstances is of low reliability because, in the basic empirical data, many similar diseases, with quite different

causes, are unavoidably classified together. Thus, for parents of average intelligence who have produced one severely mentally defective child, that is, an imbecile or idiot, the chance of recurrence of this event is empirically about 3 per cent (*Penrose [1939]*). This assumes that the diagnosis is unspecified. Recessive and traumatic cases are all included. However, since most of the causes of severe mental defect are unknown, the prognosis is not much altered when all cases of known aetiology are excluded from consideration. If, however, we take each known clinical type separately, even though its aetiology may be unknown, we can get relatively better results from empirical data.

This situation occurs in the case of mongolism where the evidence for familial concentration is not entirely satisfying and needs exceptionally cautious interpretation. The familial tendency is slight but not necessarily negligible because it is swamped by the large effect of maternal age. Parents to whom one mongol child has been born often ask for information about the risk of recurrence in subsequent offspring. Unbiased statistics on familial incidence are extremely hard to obtain and comparison with general population data is troublesome because correct allowance has to be made for maternal age. Taking these points into consideration and using the data presented by *Oster [1953]*, which are undoubtedly the best so far available, we can estimate that, in general, the risk for a mother, irrespective of her age, is doubled, or perhaps nearly trebled, after the known birth of one mongol child. This factor is probably independent of her age so that, if she is 25 and the risk would normally have been 1/2000, it becomes, say, 1/800 if she has had one affected child; at the age of 45 this risk increases from 1/40 to 1/16. Some people might think that a risk so slightly different from the average should be neglected. Thus it might be best to state the case in a slightly different way, i.e. it is unlikely that there is no increased risk after the birth of a mongol child, but it is also equally unlikely that the risk is increased as much as fivefold. Of course the risk for grandchildren will be so little different from the general population risk as to be quite negligible.

The most interesting cases of prognosis for offspring arise in between these extremes, when sufficient is known about the trait concerned for accurate calculations to be made but in which extra information may be gathered to supplement the bare pedigree. It is wise in every case of genetical counselling to make a thorough

clinical search in the family and, in some cases, tests for the presence of genes whose effects are not evident clinically can be most valuable. In the case of such a disease as *Cooley's microcytic anaemia* (thalassaemia major) the heterozygous carriers can be almost certainly detected and the accuracy of many predictions greatly increased as compared with those for a fully recessive trait. It is, however, sometimes only possible to make the diagnosis of the carrier state in terms of probability. An example will show how such data can be used (see fig. 1).

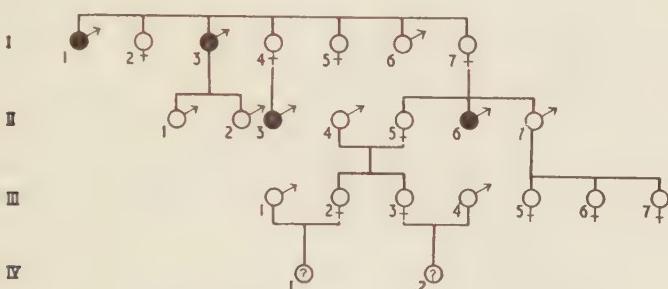


Fig. 1. Pedigree of Haemophilia.

In 1951, two healthy and intelligent sisters, aged 23 and 21 respectively (III.2 and III.3 in fig. 1) asked for advice concerning the trait, severe haemophilia, which had occurred several times in the family of their mother (II.5). They asked for an estimate of the risk of haemophilia in a son if they had healthy husbands. A maternal uncle (II.6) had been affected and died at the age of 18. Two maternal great uncles (I.1 and I.3) had died from the same cause at the ages of 21 and 34 respectively. The cousin (II.3) was a severe case, then aged 21. There was no indication of similar disease on the father's side of the family.

Now the formal chance for either of these sisters of carrying a gene for severe haemophilia on the X-chromosomes is $\frac{1}{4}$. So the chance that either will have a haemophilic son or a carrier daughter is $1/8$. This is a seriously high risk and it seemed worth while to use any data which were available to help to decide as to whether they were or were not carriers. Tests for coagulation time were made and the prothrombin consumption index was measured. These examinations were made by Dr. J. V. Dacie. The results were favourable as far as coagulation time was concerned, 8 minutes for III.2 and $7\frac{1}{2}$ for III.3, though Dr. R.G. Macfarlane considers that the coagulation time test (*Andreassen [1943]*) is particularly difficult to interpret and cannot be regarded as reliable. However, with

respect to the prothrombin consumption index, as shown in Table I, there is a significant distinction between known carrier females and controls in the data of *Mersky and Macfarlane* [1951] although there is much overlapping of the control and carrier distributions. This index compares the amount of prothrombin in citrated plasma with that in serum after coagulation. None of the controls had high values but low values of the index do not rule out the carrier diagnosis; they merely make it improbable. The observed index for III.2 was 9 per cent, and that for III.3 was 16 per cent.

Table I. Distribution of Prothrombin Consumption Index: data from *Mersky and Macfarlane* [1951].

Index %	Number of cases	
	Control females	Known carriers of haemophilia
0-9	8	4
10-19	9	6
.....
20-29	2	6
30-39	2	2
40-49	0	2
50-59	0	1
Total	21	21

To calculate the exact effect of the new information on the prognosis for offspring, Table II has been drawn up in which the indices from 0-19 and 20-59 have been grouped together. Since the initial chance that III.2 is a carrier is $\frac{1}{4}$, the number of controls has been multiplied by 3 here for comparison. Thus, in Table II, knowing nothing about the test result would lead to an overall

Table II. Effect of Knowledge of Prothrombin Consumption Index on Eugenic Prognosis.

Index %	Non-carrier	Carrier	Total
0-19	51	10	61
20-59	12	11	23
Total	63	21	84

carrier probability of 21 in 84, or $\frac{1}{4}$, as before. If the test had been what could be called positive (20-59%), the chance would now be 11 in 23 but the negative result (0-19%) points to a chance of only 10 in 61, or 1 in 6. In view of the extra knowledge that the coagulation times were normal in both cases it is probably safe to conclude that the chance that III.2, or her sister, is a carrier is less than 1/6. Thus the chance of a haemophilic son is here less than 1/12.

More information could have been obtained if it had been possible to carry out the same test on the mother, II.5. A positive result would have neutralized the negative findings in the daughters but a negative result would have enhanced their effect, leading to an eventual risk of about 1 in 20 instead of 1 in 12. Nevertheless, in the present instance, the extra knowledge provided by testing the sisters had the psychological effect of disposing of their fears to the extent that they each decided to risk having at least one child. The result was that III.3 had a normal daughter and III.2 a normal son, who showed no signs of haemophilia at the age of 1 month, after careful testing including examination of the blood coagulation time. A very interesting point now arises. From the genetical point of view the normal daughter tells nothing new but the normal son definitely improves, yet again, the prognosis for subsequent children of III.2; in fact, it almost halves the chance of the occurrence of a haemophilic son, making it nearly 1/24 instead of 1/12. For the sister, III.3, there is also an improvement in prognosis of a lesser degree, i.e. from a risk of 1/12 to 1/18, because this normal grandson gives information about the grandmother (II.5) making it less likely that she is a carrier. His presence also even slightly improves the outlook for future grandchildren of the daughter, III.3.

This haemophilic family has been reported here in some detail because it demonstrates a number of points not often remarked upon by writers on genetical prognosis. It shows the usefulness of individual examination of cases asking for advice. It shows also that, in complex situations, such as those which occur when manifestation of a trait in heterozygotes is irregular, calculations of probabilities can sometimes be informative. Finally the family exemplifies the great importance of following up cases to whom advice has been given, whether or not it has been taken. Not only does continued enquiry eventually check the accuracy of the original prognosis but it may provide new data on which a more exact prognosis can be made subsequently.

Summary

The basic principles of genetical counselling are discussed. Examples are given to illustrate the different types of problems which arise in relation to such disease as phenylketonuria, mongolism and haemophilia. It is pointed out that clinical examination of the propositus and his close relatives is desirable. Contact with families should be maintained after advice has been given.

Résumé

On examine ici les principes fondamentaux des conseils à donner en matière de génétique. Des exemples sont donnés en vue d'illustrer les différents types de problèmes que font naître des maladies telles que la phénylcétonurie, le mongolisme et l'hémophilie. On montre l'opportunité d'un examen clinique du sujet et de ses proches parents. Une fois les conseils donnés, il serait bon de ne pas perdre contact avec les familles.

Zusammenfassung

Die Grundlagen der erbbiologischen Beratung werden besprochen. Beispiele veranschaulichen die verschiedenartigen Probleme, die in Verbindung mit Krankheiten wie Phenylketonurie, Mongolismus und Hämophilie auftauchen. Es wird dargelegt, daß eine klinische Untersuchung des Probanden und seiner nächsten Verwandten wünschenswert ist. Auch nach der Beratung sollte mit den Familien Kontakt aufrechterhalten werden.

REFERENCES

- Andreassen, M.: Opera ex Domo Biol. hered. hum. 6, 1943.*
Kemp, T.: Genetics and Disease. Oliver and Boyd, London 1951.
Mersky, C. and R.G. Macfarlane: Lancet 1, 487, 1951.
Øster, J.: Mongolism. Danish Science Press, Ltd., Copenhagen 1953.
Penrose, L.S.: Eugenics Rev. 31, 35, 1939.

Author's address: Dr. L. S. Penrose,
 Galton Laboratory, University College,
 London, W.C. 1 (England).

Human Variation Unit, Indian Cancer Research Centre, Bombay

FREQUENCY OF CONSANGUINEOUS MARRIAGES IN TWELVE ENDOGAMOUS GROUPS IN BOMBAY

By L. D. SANGHVI, D. S. VARDE and H. R. MASTER

Consanguineous marriages have a close bearing on the incidence of hereditary diseases and defects determined by rare recessive genes. While the data on the frequency of consanguineous marriages are available for European populations and to a limited extent the Japanese and Brazilian populations [1, 2], relatively little is known about other populations of the world.

In order to understand the pattern of consanguinity in India, it is necessary to take into account three types of groupings: (i) religious (ii) linguistic and (iii) social. On a religious basis, 75.1% of the people belong to the Hindu Community, 13.4%, to the Muslim community, 7.8% comprise the various tribal groups and remaining 3.7% is divided among the Christians, Sikhs, Jains, Buddhists, Parsis and Jews (*Census [1951]*). There are fourteen principal languages in India, of which ten belong to the Indo-European group and four to the Dravidian group. There is a fairly marked geographical distribution of each one of these linguistic groups which has formed a basis of the recent proposal for the reorganization of states in the country. Hindus in each linguistic region are further divided into a great number of castes. The present day classification of the Hindu society does not really conform with the old concept of the four-fold division of Society into: the priest *Brahman*, the warrior-ruler *Kshatriya*, the trader-householder *Vaisya* and the worker *Sudra*. The institution of caste has also penetrated the religious barrier of Islam and Christianity.

There is a great variety of customs regarding consanguineous marriages in the country. For instance Hindus in the North do not permit any marriage upto the third cousins, whereas in the South, a special preference is often given to uncle-niece marriages. In the Marathi speaking area in the West, there is a preference for a boy getting married to his maternal uncle's daughter. Muslims and Parsis in the West give a great preference to all the four types of first cousin marriages. Christians have the usual regulations of dispensations for consanguineous marriages. The purpose of the present communication is to report data on consanguinity in twelve endogamous groups studied in Bombay. Seven of these belong to the Marathi speaking Hindus, three to the Gujarati speaking Muslims, and the remaining two to Parsi and Christian communities.

Material

In order to obtain an approximate picture of the rates of consanguineous marriages in a community, it was necessary to select a fair number of endogamous groups in various positions of social hierarchy. The total size of these endogamous groups varied from several thousands to a few million spread over vast areas and no systematic method of registration was practicable for assessing the rates in any one group. The only alternative was to undertake a study of selected groups in the city of Bombay with the help of organized institutions like hospitals, schools and colleges or some influential person of the group concerned. The field work of finding the members of the selected groups turned out to be time consuming and it was necessary to restrict the sample size to about 500 marriages, for each endogamous group.

Marathi speaking Hindus: There is a common cultural pattern among these peoples to have a preference for a marriage between a boy and his maternal uncle's daughter. There are two endogamous groups which do not follow this general practice. They are the Kokanasth Brahmans and one of the subdivisions of the Desasth Brahmans. Seven endogamous groups were selected for study to cover the entire range of social hierarchy. Two of these groups belonged to the caste of Brahmans, two claimed a descent from the Kshatriyas, two others were primarily agricultural and the seventh one was the group of so-called untouchables. They are described below in order of their social hierarchy.

I. *Desasth Brahmans*: Numbering 302, 530 (census 1931) they are chiefly found throughout the Marathi speaking area with a large concentration in the southern districts. Desasth means the people of Desh or the local people. They appear to be earliest Brahman settlers in this region and claim the highest social position among the Marathi speaking Brahmans. They are priests, writers, bankers, traders etc. Most of the village accountants belong to this group. They have two main endogamous divisions (i) Rigvedi and (ii) Yajurvedi, who eat together but do not inter-marry. Yajurvedis are further divided and one of the sub-divisions called Madhyandina, does not permit any marriages with close consanguinity. Rates of consanguineous marriages given below refer to the Desasth Rigvedi Brahmans (D.R.B.).

II. *Gaud Saraswat Brahmans* (G.S.B.): Numbering 74,665 (census 1931), they are divided into thirteen endogamous divisions of which Gaud Saraswat (proper) were selected for the present study. They are found chiefly in the Ratnagiri, Kanara, and Belgaum districts. They are land-lords, merchants, bankers, government servants, pleaders, doctors, etc. Some of them are hereditary village accountants.

III. *Chandraseniya Kayastha Prabhus* (C.K.P.): Numbering 31,126 (census, 1931), they are concentrated in the western districts near Bombay. They can be traced back in this region to about the 10th century. They are administrators and writers and are characterised by their loyalty and trustworthiness. In spite of their small numerical strength a number of them are occupying positions of trust and responsibility in the State and Union government services. They form a single endogamous group.

IV. *Somvanshi Kshatriya Pathares* (S.K.P.): Numbering 23,174 (census 1931), they are spread on the western coast from Daman to Revdanda in the Alibag Taluka. Most of them in Bombay are clerks and mechanics. There are a few who follow the learned professions. They are divided into three endogamous groups of which Sashtikars were selected for the present study. The other two groups seem to have separated from the main group in the 14th and 18th centuries respectively.

V. *Marathas*: Numbering 5,803,780 (census 1931), they make up almost 40% of the Marathi speaking people, constituting numerically the largest unit in this region. There is a historical evidence to suggest the existence of this group in this region from

the pre-Christian era. They rose to power in the 17th century and founded the Maratha Empire. The word Maratha covers two classes which were probably one in origin but can now be distinguished, into (i) Maratha Proper, who are land-owners and chieftains and (ii) Maratha Kunbi who are cultivators. The two classes are, however, not strictly endogamous and marriages often take place between them.

VI. *Agris*: numbering 265,285 (census 1931), they are found chiefly in the Thana and Colaba districts. Agris claim a Kshetriya descent but their small size and dark colour and many of their social customs are marked enough to make them rank as a local tribe. Their main occupation is agriculture. There are two endogamous groups of which the pure-Agri group was selected for the present study.

VII. *Mahars*: Numbering 1,264,104 (census 1931), they are found throughout the Marathi speaking area and form a large section of the so-called untouchables, who constitute about 10% of the population of Maharashtra. They are hereditary village servants and sweep the village roads. They are employed in large numbers as unskilled labours in a number of occupations. They have 53 endogamous divisions of which Somvanshis, who claim descent from the moon are most numerous and claim the highest social status among the rest.

Table I gives the frequencies of consanguineous marriages in the above mentioned seven endogamous groups.

It is interesting to note that the total rates of consanguineous marriages in these groups vary from 4.6% to 11.9% of which the bulk is made up of first cousin marriages. Almost all of the first

Table I. Frequency (in %) of Consanguineous Marriages in the Marathi Speaking Hindus of Bombay.

Endogamous group	Number of marriages	First cousin	First cousin once removed	Second cousin	Others	Total
D. R. B.	490	1.4	—	2.9	1.4	5.7
G. S. B.	510	3.7	0.8	1.4	1.2	7.1
C. K. P.	484	4.3	0.6	0.8	1.2	7.0
S. K. P.	476	3.2	—	1.3	0.2	4.6
Marathas	540	10.0	—	1.9	—	11.9
Agris	520	7.7	—	2.1	0.2	10.0
Mahars	500	8.8	—	2.6	—	11.4

cousin marriages are of the type of a boy getting married to his maternal uncle's daughter. There were some exceptions to this rule belonging to G.S.B., C.K.P. and Marathas. In G.S.B. there were five marriages of the type of a boy getting married to his paternal aunt's daughter. Among C.K.P. there were six marriages of this type and two marriages of the children of two sisters. Among Marathas also there were two marriages of this last category. It may be pointed out that in no part of the country, marriages between children of two brothers would be permitted among the Hindus. This is a result of a common custom of exogamy prevalent among them. The temporal trend of consanguineous marriages in these endogamous groups are presented in Table II.

Table II. Frequency (in %) of Consanguineous Marriages in the Marathi Speaking Hindus, Showing the Temporal Trends.

Time	D.R.B. N	D.R.B. Cons	G.S.B. N	G.S.B. Cons	C.K.P. N	C.K.P. Cons	S.K.P. N	S.K.P. Cons	Marathas —	Marathas N	Marathas Cons	Agris N	Agris Cons	Mahars N	Mahars Cons	
1901-1930	188	7.4	146	6.2	167	10.2	158	5.1	—	—	105	8.6	62	8.1		
1931-1955	302	4.6	364	7.4	317	5.4	318	4.4	540	11.9	415	10.4	438	11.9		

There is no evidence of a fall in the rate of the consanguineous marriages during the last generation except perhaps among the C.K.P. ($\chi^2 = 3.88$ P < .05).

Other Communities

Muslims: This community forms about 13% of the population of India. A small portion of it consists of the descendants of immigrants, who came to India as Muhammadans from the eighth century onwards; while a vast majority of it are converted Hindus, who either joined Islam from conviction in response to the teaching of missionaries or adopted the religion under the compelling circumstances created by zealous Muslim rulers. The institution of caste existing at the time of the entry of Muhammadans into India has penetrated even the religious barrier of Islam. On the other hand, the rules of exogamy as well as consanguineous marriages have considerably altered in these endogamous groups. For instance, Memans, Bohras and Khojas which were selected for study are the three endogamous groups of Gujarati speaking Muslims. Close consanguineous marriages are commonly practised among all these

three in contrast to the common cultural pattern of Gujarati speaking Hindus who permit no such marriages.

I. Khojas: Numbering 52,367 (census 1901), they are scattered all over Gujarat, Cutch and Kathiawar. The term Khoja has the sectarian sense of "honourable convert". The group has seven divisions, of which the Gujarat Khojas include a large number of converts from Lohanas and some other Hindu castes. Khojas are the followers of the Aga Khan. They are mostly business men and have also gained high places in the learned professions such as doctors, engineers and lawyers.

II. Bohras: They number 118,307 (census 1901) and are distributed mostly in the Surat and Broach districts. Bohras can be traced back to the 11th century when they were converted by Shiah missionaries of the Ismaili sect. They are constituted into two main divisions traders and cultivators, of whom the former are divided into five groups. One of these, Daudi Bohra, the principal section of Bohras, was selected for the present study. The high priest, the Mulla Sahib of the Daudi Bohras, resides in Surat.

III. Memans: Also known as Maumins or "Believers" numbering 97,114 (census 1901), this sect is distributed all over Gujarat. They have five main divisions of which Cutchi and Halai were selected for the present study. These two groups are the descendants of the converts of the market gardening Kacchias and the trading Lohanas of Sind. The other three groups are the offshoots of the Halais. The religious head of the Cutchi Memans lives in Cutch and of the Halai, in Kathiawar. Memans are largely traders but include a few craftsmen.

Parsis: Numbering 114,890 (census 1951), they live in the west coast of Gujarat and in Bombay. They are the descendants of the people who came from Iran (Pars) after the fall of Zoroastrian Empire at the beginning of eight century. Iranis have continued to immigrate during the subsequent centuries to India. To a limited extent, the children of Parsi fathers by alien mothers were also admitted to the Parsi fold. The Parsis continued to be Zoroastrians and wear a thin garment and a sacred thread as their religious garb. They speak the Gujarati language. Parsis are big industrialists, financiers and are to be found in almost all the learned professions. Their contributions to educational, cultural and humanitarian activities of Bombay are considerable.

Indian Christians: Christian missions have been active in India, particularly from the sixteenth century onwards, and the Christian population is largely though not entirely composed of converts from the lower classes, who were resentful of their social position in the Hindu community. The information about consanguinity was collected from the marriage registers from two different sources (i) St. Paul's Church, Bombay, and (ii) Papdy Church, Bassein Road.

Table III gives the rates of consanguineous marriages in these three communities. Total rates of consanguineous marriages among the Muslims vary from 13.0% to 27.1%. Memans and Bohras show very high rates of consanguineous marriages. Parsis also show a high rate of 18.0% of consanguineous marriages. Christians show comparatively lower rates.

Table III. Frequency (in %) of Consanguineous Marriages in Moslems, Parsis and Christians in Bombay.

Community	No. of marriages	First cousin	First cousin once removed	Second cousin	Others	Total
Memans	443	17.4	5.2	4.5	—	27.1
Bohras	493	16.6	5.3	4.1	—	26.0
Khojas	500	9.0	1.2	2.8	—	13.0
Parsis	578	13.5	2.8	1.7	—	18.0
Christians (i) . . .	505	1.6	0.6	0.4	—	2.6
Christians (ii) . . .	558	0.7	1.1	2.3	0.4	4.5

Table IV shows the rates of the four types of first cousin marriages. Type I represents the marriage between children of two brothers. Type IV indicates the marriage between the children of two sisters. Types II and III relate to the marriage between children of a brother and his sister. It is interesting to note that in these

Table IV. Frequency (in %) of the Four Types of First Cousin Marriages in Moslems, Parsis and Christians.

Endogamous group	No. of marriages	Type I	Type II	Type III	Type IV	Total
Memans	443	5.0	3.2	4.7	4.5	17.4
Bohras	493	5.9	2.0	5.3	3.4	16.6
Khojas	500	1.6	0.8	3.8	2.8	9.0
Parsis	578	2.6	2.6	3.5	4.8	13.5
Christians	505	0.2	1.0	0.2	0.2	1.6

three communities, all the four types of first cousin marriages are common in contrast to the Marathi speaking Hindus among whom Type III (which is a marriage between a boy and his maternal uncle's daughter) is common.

Table V gives the rates of consanguineous marriages in these communities, showing the temporal trend. There is definite evidence about the decrease in the rates of consanguineous marriages among the Parsis ($\chi^2 = 12.62$, $P < .001$). The last generation shows almost half the rate found in the previous generation in this century. Among the Muslims, the evidence suggests a possible increase among Memans and Bohras, which is not statistically significant.

Table V. Frequency (in %) of Consanguineous Marriages in Moslems, Parsis and Christians, Showing the Temporal Trends.

Time	M. Memans N Cons	M. Bohras N Cons	M. Khojas N Cons	Parsis N Cons	Christians (i) N Cons	Christians (ii) N Cons
1901–1930	116 23.3	112 21.4	61 14.8	101 28.7	— —	94 3.2
1931–1955	327 28.4	381 27.3	439 12.8	358 13.7	505 2.6	464 4.7

Summary

1. Rates of consanguineous marriages were studied among twelve endogamous groups in Bombay. Seven of these belonged to the Marathi speaking Hindus, three to the Gujarati speaking Muslims, and the remaining two to the Parsi and Christian communities respectively.

2. The rates of consanguineous marriages in Marathi speaking Hindus varied from 4.6% to 11.9%, of which the bulk was made up of the first cousin marriages of the type of a boy getting married to his maternal uncle's daughter.

3. The three groups of Muslims practised high rates of consanguineous marriages. Memans, 27.1%, Bohras, 26.0% and Khojas, 13.0%. Parsis also showed a high rate of 18%, while among Christians the rates were comparatively low. All the four types of first cousin marriages were common among these three communities.

Résumé

1. L'auteur a étudié les taux de mariages consanguins dans douze groupes endogames à Bombay. Sept d'entre eux appartenait aux Hindous parlant le marathi, trois aux Moslems parlant

le gujarati, et les deux derniers, respectivement aux Parsis et aux communautés chrétiennes.

2. Les taux de mariages consanguins parmi les Hindous de langue marathi variaient de 4,6 à 11,9%, dont la plupart étaient composés de mariages entre cousins germains, où le garçon épouse la fille de son oncle maternel.

3. Les trois groupes de Moslems contractaient un grand nombre de mariages consanguins: les Memans, 27,1%; les Bohras, 26,0%; et les Khojas, 13,0%. On trouva également un haut degré, 18%, parmi les Parsis, alors que le taux de consanguinité était relativement bas chez les chrétiens. Tous les quatre types de mariages consanguins étaient représentés parmi ces trois communautés.

Zusammenfassung

1. Die Häufigkeit von Blutsverwandten-Ehen wurde in zwölf endogamen Gruppen in Bombay untersucht. Von diesen gehörten sieben den Marathi sprechenden Hindus, drei den Gujarati sprechenden Moslem, eine der Parsi- und eine der christlichen Gemeinde an.

2. Die Häufigkeit von Blutsverwandten-Ehen unter Marathi sprechenden Hindus schwankte zwischen 4,6% und 11,9%. Es handelte sich dabei meistens um Ehen zwischen Vetter und Cousine ersten Grades, und zwar in der Weise, daß ein junger Mann die Tochter des Bruders seiner Mutter heiratete.

3. Bei den drei Moslem-Gruppen waren die Blutsverwandten-Ehen sehr häufig: Sie beliefen sich bei Memans auf 27,1%, bei Bohras auf 26,0% und bei Khojas auf 13,0%. Bei Parsis fanden sich 18% solcher Ehen, während sie bei Christen verhältnismäßig selten vorkamen. Alle 4 Typen von Ehen zwischen Vetter und Cousine ersten Grades fanden sich in diesen drei Gemeinden.

REFERENCES

Neel, J. V., M. Kodani, R. Brewer and R. C. Anderson: Amer. J. hum. Genet. 1, 156–178, 1949. – *Freire-Maia, M.:* Amer. J. hum. Genet. 4, 194–203, 1952.

Authors' address: Dr. L. D. Sanghvi,
Dr. D. S. Varde and Dr. H. R. Master,
Human Variation Unit,
Indian Cancer Research Centre,
Bombay 12 (India).

ZUR FRAGE DER ERBLICHKEIT DER SCHIZOPHRENIE

Von BRUNO SCHULZ, München

Es sei gestattet, dem Bande zur Feier des 60. Geburtstages des verdienstvollen Erbforschers *Tage Kemp* einen Beitrag hinzuzufügen, der nicht von einem größeren oder kleineren Erfolge auf dem Gebiet der Erbforschung berichtet. Vielmehr möchten wir hier nur einige Überlegungen darüber wiedergeben, ob bzw. weshalb wir eine vorwiegend erbliche Bedingtheit der Schizophrenie annehmen. Für diese Krankheit oder Krankheitsgruppe fehlt es uns ja (noch ?) an der Kenntnis pathognomonischer somatischer (histopathologischer und physiopathologischer) Befunde und an der Kenntnis der Pathogenese; auch bestand über ihren Erbgang nie die gleiche Klarheit wie über den mancher anderen psychiatrischen Leiden mit den soeben erwähnten pathognomonischen Befunden. Ebenso herrschte darüber keine Einigkeit, wie das Leiden des genaueren zu umgrenzen sei, noch ob es als erbbiologisch einheitlich oder als heterogen betrachtet werden müsse, sowie ob es sich dominant oder rezessiv, ob es sich monogen oder polygen vererbe. *Daß* indes die Schizophrenie oder wenigstens eine größere Anzahl der ihr zugerechneten Krankheitsfälle erblich bedingt sei, darüber bestand etwa seit dem Erscheinen der Arbeit *Rüdins* [1916] in den Kreisen der Fachgelehrten bis vor wenigen Jahren kaum ein Zweifel. Aber während *Nachtshaim* noch 1952 in diesem Sinne schrieb: «*Daß* sie vererbt wird, steht außer Diskussion», hatte *M. Bleuler* bereits 1951 referiert: «Dieselben Tatsachen, die früher als ‚Beweis‘ der Erbbedingtheit der Schizophrenie galten (gemeint ist die Erhöhung der Schizophreniegefährdung der Verwandten Schizophrener), dienen heute vielen Forschern dazu, die familiären Spannungen, denen Schizophrene ausgesetzt sind, und damit die Wahrscheinlichkeit psychischer Ursachen der Schizophrenie zu demonstrieren.» – In-

zwischen mehren sich, so seltsam fremd uns die Art der psychopathologischen Äußerungen des Leidens anmutet, unter den Psychiatern die Stimmen einer Richtung, wir hätten in der Schizophrenie auch insofern eine spezifisch «menschliche» Krankheit vor uns, als sie hervorgerufen sei durch Erlebnisse und Konflikte, wie sie das Tier nicht kenne.

Wenn wir nun im folgenden, vornehmlich anhand gewisser Befunde der Familienforschung, der Konstitutions- und der Zwillingsforschung, das eine oder andere erörtern, was für oder gegen die Erblichkeit der Schizophrenie sprechen könnte, so seien nicht nur zwingende Überlegungen angeführt; stützt man sich doch auch sonst in der Medizin beim Diagnostizieren vielfach mit auf Befunde, die, ohne eine Diagnose zu beweisen, lediglich dazu beitragen, sie wahrscheinlicher zu machen. Andererseits werden wir uns, schon aus Raumgründen, nicht mit den im vorigen Absatz erwähnten Fragen nach der erbbiologischen Einheitlichkeit der Schizophrenie befassen noch mit der nach ihrer Umgrenzung und ihrem etwaigen Erbgang, sondern eben nur mit der nach ihrer Erblichkeit oder, genauer gesagt: mit der nach ihrer *vorwiegenden* Erblichkeit. Auf eine zur Vererbung hinzutretende Wirkung von nichterblichen Faktoren hatte Rüdin schon in seiner Arbeit von 1916 geschlossen; wir kommen S. 52 darauf zurück. Vor allem aber ergab sich von Anfang an aus den Zwillingforschungen, so sehr diese mehr als alle anderen Untersuchungen für die Erblichkeit der Schizophrenie sprechen, daß die Schizophrenieentstehung auch mit von Außeneinflüssen abhängig ist.

Bevor wir nun auf die einzelnen Punkte eingehen, die wir in bezug auf die Möglichkeit einer Klärung unseres Problems betrachten wollen, sei an die Ziffern der Schizophreniegefährdung wenigstens für zwei der nächsten Verwandtschaftsgrade der Schizophrenen erinnert. Die Geschwister der Schizophrenen weisen etwa das 8-10fache oder mehr der Schizophreniegefährdung der Durchschnittsbevölkerung auf, die Kinder eines Schizophrenen etwa das 10- und mehrfache (in einer bestimmten Sondergruppe sogar das 20fache). Die Schizophreniegefährdung der Durchschnittsbevölkerung beträgt etwa 0,9%. – Daß diese Ziffern bei den Untersuchungen durch die verschiedensten Autoren wenigstens ungefähr übereinstimmen, spricht nicht unbedingt für die Einheitlichkeit der Schizophrenie, bis zu einem gewissen Grade aber dafür, daß die Genealogen, die diese Untersuchungen vornahmen, die Schizophrenie un-

gefähr gleichartig umgrenzten. – An der Richtigkeit der gefundenen Ziffern wird wohl kaum gezweifelt. Falls daher gewisse Gruppen oder auch nur eine größere Anzahl einzelner Fälle der hier untersuchten Schizophrenen sich als wenig oder gar nicht belastet zeigen sollten, müßte natürlich bei dem verbleibenden Rest der Fälle die nähtere Verwandtschaft eine entsprechend erhöhte Schizophreniegefährdung aufweisen. – Nun zu den einzelnen Punkten.

1. Wir fragen mit *Kehrer*, wie die Annahme, die Schizophrenie entstehe hauptursächlich durch seelische Schädigungen seitens der Eltern (und der übrigen Familie), mit der Tatsache zu vereinen sei, daß sich selbst in größeren Geschwisterreihen nur so selten mehr als ein einziger Schizophrener findet. Ja, müßten nicht eigentlich, falls nicht eben doch nur die «Veranlagten» schizophren werden, entweder alle Geschwister, die bei dem gleichen Elternpaar aufwachsen, von dem Leiden betroffen werden, oder alle frei bleiben? Nun, es könnten vielleicht zu der für die Entwicklung des später Erkrankten maßgeblichen Zeit die Eltern besonderen Stimmungen unterworfen gewesen sein. Dann aber läßt sich auch mit der Möglichkeit rechnen, daß solche Stimmungen der Eltern sich über längere Zeit erstrecken und daß auf diese Weise, wenn mehrere Kinder einer Reihe sich befallen zeigen, sie besonders oft in Form von Ketten, unmittelbar nebeneinander, auftreten. Das Fehlen solcher Kettenbildung beweist zwar noch durchaus keine Erblichkeit, ihr Vorliegen würde jedoch unter Umständen gegen Erblichkeit als einzige bzw. wesentliche Ursache der Schizophrenie sprechen.

Das veranlaßte uns, 660 Geschwisterreihen, die wir schon 1932 nach Sicherheit der Diagnosen der Probanden der bereits erwähnten Arbeit *Rüdins* entnommen hatten, für vorliegenden Beitrag auf das Auftreten von Kettenbildungen zu prüfen. Wir untersuchten einerseits nach dem Vorgang von *Vogel* nach dem *Run-Test*, ferner nach einer ähnlichen, uns von dem Chefmathematiker Herrn Dr. *Härlen*, dem wir auch sonst für vielfache Beratung zu großem Dank verpflichtet sind, angegebenen Berechnungsart, sowie nach einer früher von *Brugger* (l. c. Seite 549, Zeile 7–17) angewandten, die die genaue Berücksichtigung des Lebensalters gestattet. Wir fanden keine Anhaltspunkte für (vermehrte) Kettenbildung. Um aber auf *Rüdins* Annahme auch nichterblicher Faktoren zurückzukommen (vgl. S. 51), so hatte er (in diesem Falle unter Mitzählung der Probanden, weswegen die hier gebrachten Ziffern nur zum Vergleich untereinander benutzt werden dürfen) in der Gesamtheit jeweils der ersten

Hälften der von ihm untersuchten Geschwisterreihen 33,7% Schizophreniegefährdung gefunden gegenüber 37,3% in der Gesamtheit der zweiten Hälften. Eine solche Differenz spricht natürlich (im Gegensatz etwa zu den Befunden bei Mongoloiden) nicht dafür, daß die Stellung in der Geburtenreihe oder das Alter der Eltern bei Geburt des späteren Schizophrenen für die Schizophrenieentstehung von wesentlicher Bedeutung ist. Das wäre selbst dann nicht der Fall, wenn die Differenz, die hier geringer ist als der zweifache mittlere Fehler, größer wäre als der dreifache. Übrigens weisen auch die erwähnten 660 Geschwisterreihen bei einer genaueren Berücksichtigung des Altersaufbaues ähnliche Befunde auf. Entsprechendes ergibt sich bei einem Vergleich zwischen Erst- und Letztgebo- renen.

2. Natürlich liegt es auch nahe, zu fragen, ob sich nicht aus unmittelbarer Beobachtung auf die Entstehung einer Schizophrenie durch bestimmte psychische Erlebnisse schließen läßt. Manche Fälle erwecken diesen Verdacht, und in dem einen oder anderen Falle mögen psychische Erlebnisse bei entsprechenden Vorbedingungen in der Tat einmal mit zur Manifestation einer Schizophrenie beitragen. Doch ist stets zwischen den Themen der Psychose einerseits (die in gewissen Fällen einen Versuch darstellen mögen, mit den als niederrückend erlebten Verhältnissen der Außenwelt fertig zu werden) und der Krankheitsentstehung andererseits, die durchaus somatisch bedingt sein kann, zu unterscheiden. Auch wird die überwiegend große Anzahl von Personen, die von psychischen Traumen, selbst schwerster Art, getroffen wird, eben nicht schizophren. Und wenn sie es werden, warum erkranken sie statt dessen nicht an einer Depression oder Neurose? Ebenso sei demgegenüber auf die zahlreichen Schizophrenen hingewiesen, bei denen über vorausgegangene psychische Traumen jedenfalls nicht berichtet wird. (Vgl. zu dem allem *Kehrer, Kurt Schneider u.a.*)

Um die Frage nach der Bedeutung der psychischen Erlebnisse für die Schizophrenieentstehung aber auch statistisch zu überprüfen, nahmen wir, wieder an den genannten 660 Geschwisterreihen, eine entsprechende Auszählung vor. Sie ergab: Bei 52% (Gruppe I) der 660 Probanden fand sich kein Anhaltspunkt für äußere Ursachen. Bei 28% (Gruppe II) war nur von der Schizophrenie vorausgegangenen somatischen Leiden die Rede, und nur bei 20% (Gruppe III) fanden sich Angaben über psychische Traumen. Dabei zeigten die Geschwister der Gruppe I eine Schizophreniegefährdung von 8,1%,

die der Gruppe III eine fast gleichhohe von 6,8%, die der Gruppe II dagegen nur eine solche von 4%. Dieser Befund ließe auf eine relativ geringe Bedeutung der psychischen Traumen schließen, wenn nicht damit gerechnet werden müßte, daß ein Teil der psychischen Traumen gar nicht bekannt geworden ist.

Auch bei 151 von *Knoll* gesammelten perniziösen Katatonien, die sich übrigens stark mit Schizophrenien verschiedenster Art belastet zeigten, fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, daß diese 151 Probanden vor ihrer Schizophrenieerkrankung gesteigerten emotionellen Belastungen ausgesetzt gewesen waren. Aber auch dort können Angaben über psychische Traumen unterlassen oder übersehen worden sein. Überdies wurden *Knolls* Fälle, wie die unsfern, nicht auf Kindheitskonflikte betrachtet. Für den, der nur diese oder sie nicht minder als psychische Traumen anderer Art als Ursache einer Schizophrenieentstehung ansicht, sind die soeben berichteten Befunde daher ohne oder doch ohne größere Bedeutung.

Indes selbst wenn man in einer auslesefrei gewonnenen, statistisch brauchbaren Gruppe mit größter Sorgfalt das Leben der Schizophrenen und ihrer einzelnen Familienangehörigen auf psychische Traumen einschließlich der Kindheitskonflikte durchforscht und die Befunde dann mit denen einer entsprechenden Gruppe von Durchschnittsprobanden und ihren Familienangehörigen vergleicht: auch dann dürfte es schwer sein, durch einen solchen Vergleich ein der Wahrheit entsprechendes Bild zu erhalten. Selbst bei größter Bemühung um Objektivität ist doch zu befürchten, daß bedrückende psychische Erlebnisse besonders von denjenigen Personen angegeben werden, bei denen oder in deren Verwandtschaft offensichtliche Psychosen auftraten. Referenten aus unbelasteten Familien aber dürften vielfach bona fide weniger augenfällige psychische Erlebnisse nicht angeben, auch solche nicht, die sie beim Vorliegen offensichtlicher Psychosen oder Neurosen als deren Ursache in Betracht ziehen würden. Aus allen Bemühungen, die Bedeutung psychischer Traumen gleichsam unmittelbar aus deren Häufigkeit festzustellen, wird man also nur mit größter Vorsicht Schlüsse in positivem wie in negativem Sinne ziehen dürfen.

3. Könnte nicht die Häufigkeit der Verwandtenehen unter den Eltern Schizophrener für die Frage nach der Erblichkeit von Bedeutung sein? Wir untersuchten die Eltern von 556 Probanden, die sich unter den mehrfach erwähnten 660 als in diesem Sinne verwendbar fanden, darauf, wie oft sie zueinander Vetter und Base ersten Gra-

des waren. Es zeigte sich keine Vermehrung derartiger Verwandtenen. Das spricht zwar nicht gegen Erblichkeit, aber natürlich auch nicht für sie. Andere Forscher fanden indes eine Erhöhung auf etwa 6%, so *Strömgren* wie *Kallmann* (dieser wenigstens bei seinen Zwillingsforschungen). Auch stellten *Weinberg* und *Lobstein* unter den Eltern schizophrener holländischer Juden 13,6% Verwandtenehen fest. Doch wenn man überhaupt mit der Möglichkeit einer psychischen Schizophrenieentstehung rechnet, muß auch hier wieder bedacht werden, daß Personen einer gewissen Wesensart vielleicht mehr als andere zum Eingehen von Verwandtenehen neigen und daß diese Wesensart später ein bestimmtes Verhalten der Eltern zu ihren Kindern bedingen könnte, das diese besonders oft schizophren werden läßt.

4. Wenn das Verhalten der Eltern für die Schizophrenieentstehung als verantwortlich angesehen wird, ließe sich auch prüfen, ob sich Personen, die nicht im Elternhaus, sondern in Gemeinschaftserziehung aufwuchsen, in der Höhe ihrer Schizophreniegefährdung von der Gesamtbevölkerung unterscheiden. Dazu sei über den ersten Beginn einer eigenen Untersuchung berichtet. Es wurden ehemalige Waisenhauszöglinge, in der Mehrzahl im Alter von 31 bis 35 Jahren, neben anderem auf Schizophreniehäufigkeit untersucht. Die Zöglinge waren unter der Leitung einer Oberin und eines als Lehrer ausgebildeten Direktors von insgesamt 6 katholischen Ordensschwestern erzogen worden, wobei Knaben wie Mädchen in je drei Altersgruppen aufgeteilt waren, deren jede etwa 30-40 Zöglinge umfaßte und von einer Schwester geleitet wurde. In der Regel hatte also jeder Knabe wie anderseits jedes Mädchen nacheinander die gleichen drei Schwestern als Erzieherinnen. Von den bisher untersuchten 88 (44 männlichen und 44 weiblichen) ehemaligen Zöglingen ließen sich 3 als schizophren feststellen. Natürlich ist aus den 88 Fällen noch nichts auch nur annähernd Sichereres zu schließen. Daß die früheren Zöglinge mit den jeweils gleichen Erzieherinnen entweder alle schizophren würden oder alle schizophrengfrei blieben, wird man, auch wenn die Erziehung allein für die Schizophrenieentstehung maßgebend wäre, ohnehin nicht annehmen können. Schon deshalb nicht, weil die Zöglinge vor wie nach ihrem Waisenhausaufenthalt (und genau genommen natürlich auch während desselben) ja doch in ganz verschiedener psychischer Umwelt lebten. Die Befunde werden aber vielleicht doch, wenn eine hinreichend große Anzahl von Probanden untersucht sein wird, eine

bestimmte These wahrscheinlicher oder weniger wahrscheinlich machen können.

5. Die Frage nach den Beziehungen zwischen bestimmten Konstitutionstypen und der Schizophreniehäufigkeit, wie sie von Kretschmer und seiner Schule angenommen werden, und auch die Untersuchungen von Mauz über den Verlauf der Schizophrenien bei verschiedenen Konstitutionstypen seien hier nur gestreift. Sie würden den Gedanken an eine somatische Bedingtheit (zumindest Mitbedingtheit) der Schizophrenie oder doch die ihrer Verlaufsformen nahelegen, es sei denn, daß man die – emotionell wohl mitbedingte – Konstitution in der Hauptsache für durch psychische Erlebnisse bedingt hält.

6. Etwas näher sei auf die Zwillingsforschung eingegangen. Wir beziehen uns dabei vor allem auf die Forschungen Kallmanns, der unter den Partnern von etwa 300 eineiigen schizophrenen Zwillingssprobanden etwa 86% Schizophreniegefährdung fand, unter den Partnern von etwa 700 zweieiigen nur 14%. (Andere Zwillingsforscher fanden zwar nicht so starke Differenzen, aber fast alle doch solche in gleicher Richtung.) Diese Befunde scheinen uns mehr als alle anderen für die große Bedeutung der Erblichkeit zu sprechen, sie sprechen aber gleichzeitig auch bis zu einem gewissen Grade für die Bedeutung der Umwelt, da ja nicht 100% der Partner eineiiger schizophrener Zwillingssprobanden schizophren werden, sondern nur 86%. Auch fand Kallmann, daß diejenigen Partner eineiiger schizophrener Zwillingssprobanden, die bis zu deren Krankheitsausbruch in gleicher Umwelt mit ihnen lebten, zu 91% erkrankten. Diejenigen Partner aber, die die letzten 5 Jahre vor der Erkrankung des eineiigen Probanden in anderer Umwelt lebten, erkrankten nur zu 78%. Diese Differenzen sind nicht verwunderlich. Sieht man doch auch ganz allgemein die mehr oder weniger erbgleichen eineiigen Zwillinge nicht als in ihrem Phänotypus identisch an, eben weil ein jeder der beiden sich unter dem Einfluß verschiedener Umweltwirkungen verschieden entwickelt. Die Ziffern Kallmanns geben aber auch keinen Anlaß, die erbliche Komponente bei der Schizophrenieentstehung etwa als unbedeutend zu betrachten.

Einer genaueren Stellungnahme bedürfen jedoch wohl die Äußerungen M. Bleulers, besonders die in seinem Vortrage «Biologie und Entwicklungslehre der Persönlichkeit». Bleuler betont dort, es möchten eineiige Zwillinge zwar erbgleich sein, wie zweieiige erbverschieden sind, doch sei das Milieu, in dem zwei eineiige

Paarlinge aufwachsen, nicht ebenso ähnlich oder unähnlich wie das zweieiiger Paarlinge. Abgesehen schon von dem Erleben der Tatsache der Existenz eines eineiigen Zwillingspartners schafften sich eineiige Zwillinge durch ihre Ähnlichkeit, auch wenn sie getrennt aufwachsen, ein ähnliches Milieu als zweieiige. Aus gewissen Fällen schließt er, daß die große Ähnlichkeit der Persönlichkeitsentwicklung der eineiigen nicht einzig durch Erbgleichheit verursacht zu sein brauche, sondern ebenso durch die besonders starke Ähnlichkeit der zwischenmenschlichen Beziehungen bedingt sein könnte. – Bleulers Darlegungen dürften hier besonders deshalb interessieren, weil er – wenn auch nur als Arbeitshypothese – die Ansicht anerkennt, daß die Schizophrenien in der Hauptsache einer Persönlichkeitsentwicklung entsprächen.

Nun sei zwar ohne weiteres zugegeben, daß die Tatsache der Existenz eines eineiigen Partners von besonderer Bedeutung für die Wesensentwicklung eines Menschen ist, wenn auch immerhin Luxenburger keinen Anhaltspunkt dafür fand, daß Zwillinge häufiger oder weniger häufig als andere Menschen schizophren werden. Auch möge die Ähnlichkeit zwischenmenschlicher Beziehungen für die ähnliche Wesensentwicklung der Persönlichkeit und vielleicht auch einmal für die Manifestation einer Schizophrenie mit von Bedeutung sein. Sie ist aber, zumindest wenn sie durch die körperliche Ähnlichkeit der Paarlinge bedingt ist wie bei dem einen von Bleuler gebrachten Beispiel, in jedem Fall letzten Endes dennoch erblich bedingt. Allerdings nicht *nur* erblich bedingt, sondern, wie alles biologische Geschehen, bedingt durch das ständige Aufeinanderwirken der jeweils bis zu den einzelnen Zeitpunkten entwickelten Anlagen und der Umwelt. (In seiner Abhandlung über die Erbpsychologie des Charakters hat Stumpf die gegenseitige Verflechtung von Anlage und Umweltwirkung, ihre Wechselbeziehung bei der Charakterentwicklung, eingehend geschildert.) Es sei jedoch nicht bestritten, daß, wenn wir nun einmal mit der Möglichkeit einer psychischen Bedingtheit der Schizophrenie rechnen, mit dem hier Gesagten nur die Frage nach der Erblichkeit der Schizophrenie behandelt wurde. Die Frage nach dem Vorliegen oder Fehlen eines bestimmten Schizophreniegens wäre auf andere Weise zu untersuchen.

Bemerkenswerterweise ergeben sich in bezug auf psychopathische und neurotische Störungen oder in bezug auf Kriminalität, für die man ja ohnehin seit längerem weitgehend psychische Bedingtheit annimmt, keine derart starken Differenzen zwischen der Kon-

kordanz der eineiigen und zweieiigen Paare wie etwa in bezug auf Schizophrenien oder Affektpsychosen. Aber natürlich ist es zu begrüßen, daß in letzter Zeit die Erbbiologen (nachdem sie sich schon vor mehreren Jahren entsprechend bemüht hatten) wieder eineiige Paare, die von frühester Kindheit an in getrennter Umwelt aufgewachsen, sammeln, um dadurch der Antwort auf die Frage nach der Bedeutung wie der Art der Erblichkeit näher zu kommen.

Nur kurz sei zum Schluß noch bemerkt, daß statt durch die Untersuchungen an den so sehr seltenen getrennt aufgewachsenen eineiigen Zwillingen sich auch dadurch zur Klärung unseres Themas beitragen lassen dürfte, daß man diejenigen Kinder mit einem schizophrenen Vater oder einer solchen Mutter, die bei ihren Eltern aufgewachsen, mit denjenigen Kindern in bezug auf Schizophreniegefährdung vergleicht, die ebenfalls von einem schizophrenen Vater oder einer solchen Mutter stammen, aber bei Pflegeeltern oder in einem Waisenhaus aufgezogen wurden. - Doch mag man eine Klärung unseres Themas so oder so versuchen: vermutlich wird man dafür stets empirische Unterlagen der Art verwenden und auswerten müssen, wie solche seit vielen Jahren von *Tagé Kemp* in mustergültiger Weise gesammelt und ausgewertet werden.

Zusammenfassung

Seit einigen Jahren neigt man vielfach dazu, die erhöhte Schizophreniehäufigkeit in der Verwandtschaft der Schizophrenen sowie die Zwillingsbefunde bei ihnen auf andere Weise als durch die Erblichkeit des Leidens zu erklären.

Im Vorstehenden wurden gewisse Ergebnisse vor allem der Familien- und Zwillingsforschung an Schizophrenen daraufhin betrachtet, ob sie für oder gegen eine vorwiegende Erbbedingtheit der Schizophrenie sprechen.

Summary

Lately there has been a tendency to explain the frequency of schizophrenia among relatives of schizophrenics as well as the findings in twins by factors other than the heredity of the disease.

The author discusses the results of family and twin research in schizophrenics with a view to clarify whether or not they support the assumption of a predominant heredity of schizophrenia.

Résumé

Depuis quelques années, on a de plus en plus tendance à trouver à la fréquence de la schizophrénie dans la parenté des schizophrènes, ainsi qu'à sa manifestation chez leurs jumeaux, une explication autre que celle de l'hérédité.

L'auteur examine, d'après les recherches entreprises surtout dans les familles et chez les jumeaux des schizophrènes, si les résultats confirment ou non la prédominance du caractère héréditaire de la schizophrénie.

LITERATUR

- Bleuler, M.: Fortschr. Neurol. 19, 385, 1951;*
Id.: Biologie und Entwicklungslehre der Persönlichkeit. Verh. der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft. Bern 1952. S. 26.
Brugger, C.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 135, 536, 1931.
Kallmann, F. J.: The Genetics of Schizophrenia. New York 1938; Amer. J. Psychiat. 103, 309, 1946; The Genetics of Psychoses. Congrès International de Psychiatrie. Paris 1950.
Kehrer, F.: Schweiz. med. Wschr. Beiheft zu Nr. 38. 1953, p. 1508.
Knoll, H.: Arch. Psychiat. Nervenkr. 192, 1, 1954.
Kretschmer, E.: Körperbau und Charakter. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951.
Luxenburger, H.: Zbl. Neurol. 56, 145, 1930.
Mauz, F.: Die Prognostik der endogenen Psychosen. Leipzig 1930.
Nachtshem, H.: Für und Wider die Sterilisierung aus eugenischer Indikation. Stuttgart 1952.
Rüdin, E.: Monogr. Neurol. 12, 1916..
Schneider, K.: Dtsch. med. Wschr. 79, 873, 1954/I.
Schulz, B.: Z. Neurol. 143, 175, 1932; Ärzt. Mh. berufl. Forth. 5, 299, 1949/50.
Slater, E.: Psychotic and Neurotic Illnesses in Twins. London 1953.
Strömgren, E.: Beiträge zur psychiatrischen Erblehre. Kopenhagen 1938.
Stumpf, F.: Erbpsychologie des Charakters. In: Hdb. d. Erbbiologie des Menschen. Herausgegeb. v. Just. Bd. V/1, p. 368. Berlin 1939.
Vogel, F.: Z. menschl. Vererb. u. Konstitlehre 33, 31, 1955.
Weinberg, I. and J. Löbstein: Acta psychiat. neurol. 18, 93, 1943.

Adresse des Autors:

Dr. B. Schulz,
 Kraepelinstr. 2
 München 23 (Deutschland).

Institute of Psychiatry, Maudsley Hospital, London

AN INVESTIGATION INTO THE CHILDREN OF COUSINS

By JAMES SHIELDS and ELIOT SLATER

Introduction

It has now become a standard procedure to estimate the frequency of cousin marriage, or the marriage of consanguineous persons, among the parents of individuals suffering from some anomaly which is suspected of being genetically caused, and more particularly if the genetic factor is possibly recessive. If positive results are obtained, i.e. if there is an excess of cousin marriage among these parents, very valuable information accrues: not only does the genetical causation become so probable as to be almost proven, but one is also put in a position to estimate the frequency of the hypothetical gene in the population.

It is also possible to start such an investigation from the other side, and estimate the frequency of abnormalities of different kinds in the children of consanguineous parents; by comparing these frequencies with those found in a control series, or known to hold in the general population, it should be possible to discover specific abnormalities whose causation by a recessive gene was till then unproved, or even unsuspected. It is on this model that the following investigation was planned.

When the National Health Service was introduced in Britain, in July 1948, mental hospitals were required to fill in an enquiry sheet in respect of every patient admitted. Among the questions asked was one enquiring whether the parents were related by blood. Hospitals differed in the manner and thoroughness with which they endeavoured to answer this question. Sometimes the doctor, some-

times the psychiatric social worker and sometimes the admission clerk asked the patient or a relative. Most frequently, however, it was the relative's reply on a printed questionnaire to the question "Were parents related by blood?" which was recorded on the official form. The answers to these enquiry sheets were transmitted to the General Register Office, and by the very kind support and co-operation of the Registrar General, the Genetics Unit of the Institute of Psychiatry was put in possession of the hospital registration numbers of all patients whose parents were stated to be related, in all mental hospitals of the four metropolitan regions, that is in London and south-east England.

The next step was to obtain the collaboration of 11 of these hospitals, and obtain from them the names of the patients, whose numbers we had been given, and the addresses of relatives. We then wrote to these relatives, asking them to confirm the consanguinity of the patient's parents, and to specify its nature. It was then found, in approximately half the cases, that the question had been misunderstood, and the parents had not been related by blood at all. Many people apparently thought that to be legally married, and husband and wife, was to be related in the sense of the official question! With the faulty notification of consanguinity occurring in this way we also have to take into account an unknown number of cases in which the patient's parents had in fact been related by blood, but had not been so notified. At the very beginning of our enquiry, therefore, there was a very large loss of valuable information. This deficiency did not apply to the additional material obtained at the Bethlem Royal and Maudsley Hospitals, where the authors work. Here the question put to relatives was unequivocal and clearly intelligible. As part of a systematic enquiry by the psychiatric social worker, it was ascertained whether the parents were first cousins.

From the Bethlem-Maudsley material we can form some estimate of the frequency of cousin marriage in the parents of psychiatric patients as a large and undifferentiated class. In the 3 years from 1st January, 1949 to 31st December, 1951 (the last year for which complete returns are available) new registrations at these hospitals can be classified as in Table I.

Unfortunately we have no reliable figure for the frequency of first cousin marriage in Great Britain, though some years ago this was estimated by *Julia Bell* [1940] in a general hospital material as

Table I. First Cousin Parentage for Bethlem Royal and Maudsley Hospitals

		Parents			Total	FC/ (FC + NFC)
		First Cousins	Not First Cousins	Not known		
Adult	In-patients					
	males	3	1,174	220	1,397	0.003
	females	9	1,580	259	1,848	0.006
	Out-patients					
	males	18	2,537	281	2,836	0.007
	females	11	2,335	298	2,644	0.005
Children	In- and Out-patients					
	males	2	734	44	780	0.003
	females	5	408	76	489	0.012
Total, all patients		48	8,768	1,178	9,994	0.005

0.006. For a satisfactory comparison with the Bethlem-Maudsley material, the frequency of first cousin marriage in a predominantly urban population thirty years ago would need to be known. It is possible that this would be at a lower level than 0.005; but whether or not that is the case, the frequency of cousin marriage in the parents of this group of psychiatric patients is not so high as to suggest that recessive factors contribute any large or important element to the causation of psychiatric illness. In the present volume, *Ødegaard* reports that the consanguinity rate in a Norwegian mental hospital material corresponds fairly well with that in the general population. The situation is, of course, different in the case of mental defect. In a hospital for defectives, for instance, *Penrose* [1938] has reported a consanguinity rate of 0.030.

Although rare recessive genes may not be very important in the causation of mental illness in general, it is still possible that they may prove to be important in one or more special clinical groups. In pursuing this problem our third step was to gather a control series of patients to those whose cousin parentage was established. This we did by taking, for every patient in the cousin series, the patient having the next number on the hospital register as a control case. One of us (J.S.) then made abstracts of the hospital records of the patients of both series and of any relatives treated in mental hospitals, for whom records could be traced. In all cases where parental consanguinity as close or closer than first cousins could be established, and in the controls for these cases, he then contracted

the relatives and endeavoured to obtain complete family histories, including grand-parents, uncles and aunts, sibs, and children. The investigation was extended to grand-parents in order to ascertain, if possible, whether either of the two related grandparents or their children had any particular psychiatric or other anomaly comparable with that of the propositus. Unfortunately family histories in such detail were obtainable in a reliable way in only a minority of cases; and better information was on the whole obtained from the consanguineous families than from the controls: 55 additional family histories of a reasonably adequate standard were obtained from the former, 33 from the latter. Unless otherwise indicated, the results of the investigation which will be discussed here are those obtained by a comparison of the Cousin and the Control series. The children of cousins will be referred to as the propositi (P), for contrast with the controls (C). The present material, collected by the middle of 1951, consists of 113 cases in each group, 44 of which were from the Maudsley and Bethlem Royal Hospitals, the majority of these having been treated as psychiatric out-patients only.

The Consanguineous Series: Nature of Relationship

As shown in Table II, the parents of the propositi were first cousins, or as closely or more closely related than first cousins, in 92 cases, and more distantly related in the remaining 21 cases. In the presentation, from this point on, the former 92 cases will be referred to as consanguinity group I, the others as consanguinity group II.

In the case of the children of first cousins, one of the father's parents and one of the mother's parents will have been sibs. The relationship may take four forms: brother-brother (*mm*), brother-sister (*mf*), sister-brother (*fm*), and sister-sister (*ff*). In 14 cases the exact nature of the relationship was doubtful; in the remainder we have:—

<i>mm</i>	<i>mf</i>	<i>fm</i>	<i>ff</i>
12	17	14	32

The excess in the last category—that is, in the marriage of the offspring of two sisters—is probably to be explained in part by the fact it is in this form of cousin-marriage that the common grand-parental surname is most hidden. In addition to the prejudice against

Table II. Parental Consanguinity of Propositi

I	<i>Coefficient of consanguinity</i> ¹ $\frac{1}{16}$ or closer		
	Uncle—maternal niece	($\frac{1}{8}$)	2
	Double first cousins once removed	($\frac{1}{16}$)	1
	First cousins	($\frac{1}{16}$) ²	89
			92
II	<i>Coefficient of consanguinity less than</i> $\frac{1}{16}$		
	Half-first cousins	($\frac{1}{32}$)	2
	First cousins once removed	($\frac{1}{32}$)	5
	Second cousins (exact relationship known)	($\frac{1}{64}$)	3
	"Second cousins" (stated)		7
	Stated to be distant cousins or third cousins		4
			21
I and II			113

¹ This is the equivalent to the coefficient of autosomal inbreeding, for the method of calculating which see Haldane and Moshinsky [1939].

² In 3 of these the degree of consanguinity was greater than $\frac{1}{16}$ on account of other consanguineous marriages among the ancestors (see figs. 1-3).

cousin marriage, there is in Great Britain a prejudice against a marriage of persons with the same surname. It will be noted that the children of two brothers, who have of course the same surname, were the type of cousins least frequently found among the parents of our propositi. Another social reason, and one of perhaps greater force, is that the children of two sisters have a greater chance of meeting one another than the children of two brothers or of a brother and sister, owing to their greater propinquity. Women are more likely to marry in the neighbourhood where they were brought up than men, who more often find work and a wife away from home. It is perhaps also the case that women take a greater interest in family affairs and, it might be thought, visit their sisters' children more often than men.

Genetical factors, however, could be involved in the excessive representation of the father's mother in the consanguineous parentage of hospital patients. In the case of conditions depending on a recessive sex-linked gene, inbreeding can only affect the daughters of consanguineous marriages, since affected sons are so independently of the father's genotype. Affected daughters, however, deriving one gene from the father as well as one from the mother, will be more than normally likely to appear in the progeny of cousin marriages, but only in those of *fm* and *ff* type. Presumably such conditions

would be rare, and one would not expect them to affect the proportions of the various types of union in a global material. In fact, most other investigators have found similar non-random proportions (Table III). The two largest series reported relate to normal urban populations, that of *Orel* [1932] from Roman Catholic marriages in the archdiocese of Vienna, and that of *Morton* [1955] from births of consanguineous parenthood in the general population of Hiroshima and Nagasaki, 1948–1952. *Macklin's* series [1952] was obtained from the European literature, excluding *Haldane* and *Moshinsky*, and for the most part relates to material selected by the presence of abnormality in the offspring.

Table III. Percentages Reported of the Four Types of First Cousin Mating

	<i>mm</i>	<i>mf</i>	<i>fm</i>	<i>ff</i>
Present material (75) . . .	16	23	19	43
<i>Haldane and Moshinsky</i> (96)	22	25	22	31
<i>Orel</i> (822)	18	21	28	33
<i>Morton</i> (689)	22	18	27	33
<i>Macklin</i> (247)	28	19	28	26

Slater [1953] reported some evidence suggesting that some forms of schizophrenia might be dependent on a sex-linked gene. It is therefore worth while examining the proportions of the different unions in our schizophrenics. In their case the relationship was through the father's father in 2 cases, through the father's mother in 13, comparing with 27 and 33 respectively in the non-schizophrenic cases. The probability of this configuration is only 0.018, by exact calculation, i.e. so low as to support the suggestion that in the case of schizophrenia sex-linked recessives may be involved. However, the 13 schizophrenics coming from *f*-type relationship showed no shift towards the female sex, there being 5 males to 8 females, compared with 5 males to 11 females in the controls.

With regard to partial sex-linkage, *Haldane's* test for application to the children of cousins states that where the affected person is male, in the absence of crossing-over, inheritance will have

occurred through the father's father, where the sex is female, through the father's mother. This test was applied to the material discussed as a whole, and to the schizophrenics separately, and showed no deviation from random expectation. Spastic paraplegia is a condition which is reported sometimes to be inherited in this way (*Haldane [1941]*), and it is perhaps of interest that our material contains one such case—a woman, where the cousin relationship was through the father's mother (*ff* type). The sister of the latter had a daughter who was probably similarly affected. The binovular twin sister of the proposita was normal.

Religious Affiliation

As expected there were differences between the propositi and the controls. The religious persuasion of their parents is shown in Table IV. (The "halves" in the table result from marriages of mixed religion). Among the propositi there is an excess of Jews and a small deficiency of Roman Catholics. Members of the Roman Catholic faith have to obtain a dispensation from a priest if they wish to marry anyone related as closely as second cousin or closer. If the non-conformists in the P and C cases are classified according to whether or not they belong to the smaller and generally stricter denominations, such as Baptists, Plymouth Brethren and the Salvation Army, 7 out of 15 of the P cases and only 3 out of 15 of the C's were members of these groups. It seems that members of small religious groups, with perhaps traditions and standards of their own

Table IV. Religion of Parents

Religious denomination	Propositi			Controls		
	Degree of consanguinity			to		
	I	II	Total	I	II	Total
Church of England	55	10	65	63½	10	73½
Non-Conformist	14	1	15	11½	3½	15
Roman Catholic	3	5	8	7½	5½	13
Jewish	15	3	18	5½	—	5½
Other: Hindu						
Moslem	2	1	3	—	—	—
Greek Orthodox						
None or not known	3	1	4	4	2	6
Total	92	21	113	92	21	113

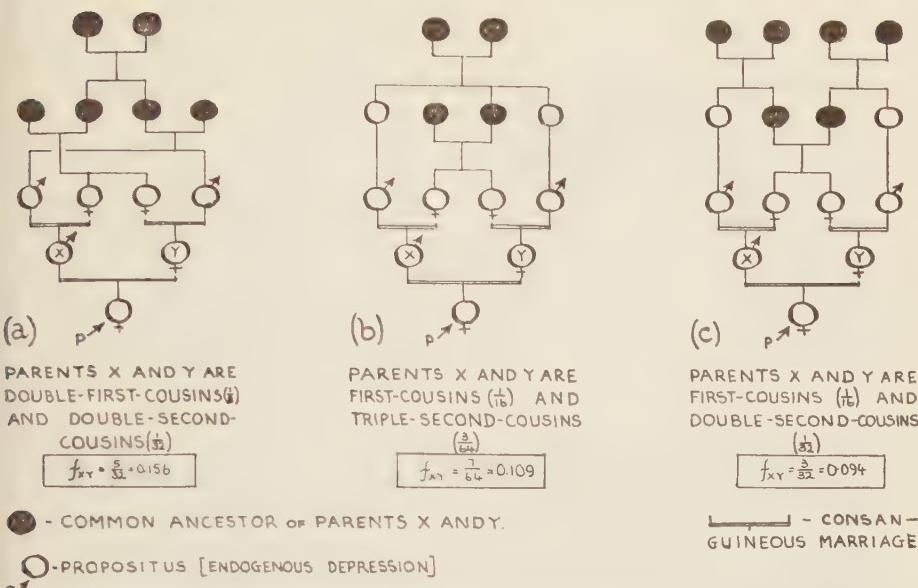


Fig. 1. The family is an English one, in no way remarkable except for its tradition of cousin-marrage. The grandmothers of the propositus were sisters, and each of them (like a third sister, not shown here) married a first-cousin. Their husbands, the grandfathers of the propositus, could themselves have been (a) brothers, (b) first-cousins, or (c) unrelated to one another, the three possibilities being shown in the figure. It is not in this case known for certain what the relationship between the grandfathers was, although it was most probably first-cousinship, as in (b). But even if the grandfathers were unrelated, as in (c), the consanguinity of the parents of the propositus would still have been closer than first-cousinship. (It is worth noting that although marriages of the type shown in (a) are legal in Great Britain, the degree of inbreeding is actually closer than for an uncle-niece union ($f_{XY} = \frac{1}{8}$), which is illegal).

which they wish to maintain, are more than normally likely to see a value in marrying a cousin. Many of the Jewish cousin marriages had been arranged by other members of the family.

Other Marriages of Relatives

In the P families it was frequently found that the parents were not the only ones to have married relatives. In at least 25 families there had occurred one or more other consanguineous marriages or marriages of "affinity" (such as that of a man to his deceased wife's sister, or to his sister-in-law's sister as when a pair of brothers marry two sisters), in addition to that of the parents of the propositus. This is well over a third of the families for which there is information on

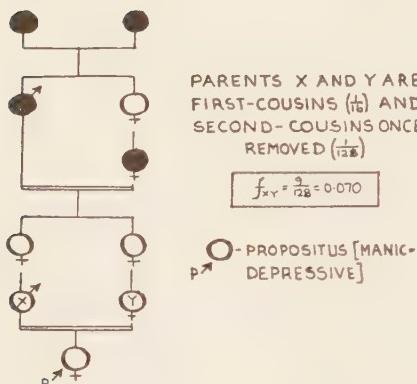


Fig. 2. A Jewish family. Here again the grandmothers were sisters; but, being themselves the offspring of an uncle-niece marriage, they were more alike genetically than ordinary sibs. Hence their children were more alike than first-cousins.

the point. Of these 25 families there is one with 4 other such marriages, 3 with 3, 6 with 2 and 15 with one. In only 4 families had the other marriage or marriages been ones of affinity only. In the C series only 5 marriages to relatives are recorded. This amounts to not more than one seventh of the families for which information was obtained. In 3 of these 5 families the marriages were ones of affinity only; in one of the 2 families with consanguineous marriages there had been two instances of cousin marriage. It appears therefore that there is a tradition of consanguineous marriage in some families, and to regard such marriages as occurring no more frequently than they would under panmixia may be a false assumption.

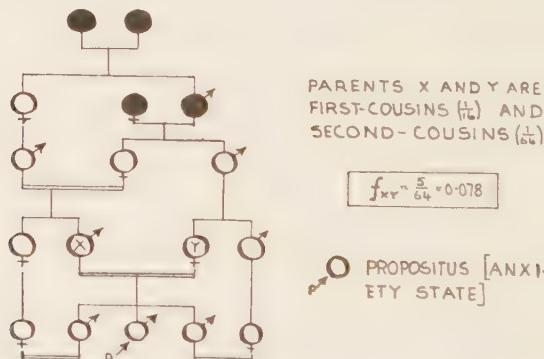


Fig. 3. Four first-cousin marriages in an Indo-Mauritian family. Not only is the propositus the child of a *fm*-type cousin-marriage (his PGM and MGF were sibs), but his PGF was a first-cousin of his PGM and MGF, so that his parents were also second-cousins. It will be seen that two of his brothers have each married a first-cousin.

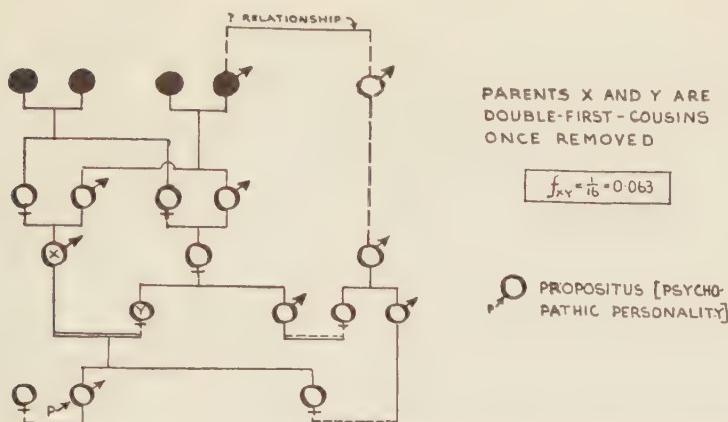


Fig. 4. The marriage of a pair of brothers to a pair of sisters makes the parents of the propositus the equivalent of first-cousins, instead of first-cousins once removed. The family is a Jewish one from Bohemia. The marriage of the parents was arranged by the family. In addition, a sister of the propositus was persuaded to marry the backward younger brother of her maternal uncle's wife. These two families had the same not very common surname and may have been related. The propositus married a schizophrenic.

In three cases (see fig. 1, 2, 3) the occurrence of other consanguineous marriages among the ancestors had made the parents of our propositi more closely related than first cousin. Fig. 4 shows double first cousins once removed, the equivalent genetically of first cousins.

Other cases of interest where more than once consanguineous marriage occurred include one where a woman married a second cousin. When her husband died, she married his brother. By each husband she had one schizophrenic child. In another, the father of our propositus, knowing cousins in the family who had married one another, decided he would marry a cousin too. He proposed to one and was refused, then proposed to another, the mother of our propositus, who married him for his money. (To keep money in the family was the reason given why cousins had married in another case.) Yet another example is given on page 71 where more than one consanguineous marriage occurred in a family with *Huntington's chorea*.

Psychiatric Diagnosis

Very disappointingly, considering that this was the main purpose of the investigation, no significant differences were discovered in

the distribution of diagnoses in the P and the C series (Table V). In consanguinity group I there were 16 schizophrenics in the P series, and 16 in the corresponding controls. However, in the children of more remotely related parents there were 8 schizophrenics, only 2 in their controls. The schizophrenic illnesses of the P and C patients were examined for clinical differences. The numbers are very small, and it is therefore not surprising that no such differences were found in sex ratio, age of onset, Kraepelinian type or outcome into recovery or invalidism. Further data, obtained from a larger series, on the frequency of schizophrenia in the children of consanguineous parents will be presented at a later time and elsewhere. Munro [1938] found an excess of schizophrenia in the offspring of cousins.

Table V. Psychiatric Diagnosis

Primary classification	Propositi			Controls		
	Consanguinity Group			to		
	I	II	Total	I	II	Total
Schizophrenia	16	8	24	16	2	18
Endogenous depression	23	2	25	16	7	23
Involutional depression	5	0	5	9	4	13
Reactive depression	2	1	3	0	1	1
Organic mental illness	14	6	20	16	2	18
Epilepsy	3	1	4	4	—	4
Mental defect	3	1	4	4	—	4
Psychopathic personality	13	2	15	12	3	15
Neurosis	13	—	13	15	2	17
Total	92	21	113	92	21	113

There were slightly more endogenous depressions among the P than in the C series of group I; and depression was recorded as a major symptom in patients in other diagnostic groups (chiefly psychopaths) 6 times in the P series, 3 times in the C. It is also perhaps noteworthy that in the P series there were 8 males showing some form of sexual abnormality, and only 3 in the controls. Further, there were in the P series 9 persons with marked obsessional characteristics; in the C series 5. However no excess of psychoneurosis in general was observed in the P series, as suggested by Julia Bell's findings [1940].

If we include 2 defectives, both in the P series, where one had a primary diagnosis of reactive depression and the other was counted

in the organic group (mental defect on the basis of meningitis), there were 6 mental defectives in the P series, all male, 4 in the C series, all female. Among the C cases is a woman whose mental defect is probably attributable to foeto-maternal Rhesus incompatibility, a condition less than normally likely to arise in the children of cousins.

One of the defectives in the P series is a man with organic cerebral disease (convulsions at 9 months, knee-jerks increased, positive Babinski reflexes). And it is, perhaps, in the patients classified as having a psychosis on an organic basis that one might expect to find cases of neurological conditions attributable to recessive genes. Comparing consanguinity group I with their controls, we find an excess of atypical diseases, while the majority of the commoner and exogenous conditions are to be found in the C group¹. In the group P II there were cases of pituitary dwarfism and disseminated sclerosis. Bell (1.c.) and Pratt [1951] have suggested that the latter may be associated with a recessive gene. The appearance of a case of Huntington's chorea in the P I series comes as a surprise; but Ødegaard, in this volume, has a parallel instance and offers a very reasonable explanation. He writes: "The possession of a serious and well-known hereditary trait may lead to inbreeding, because members of such families may feel thrown upon themselves, or perhaps are actually feared as potential partners." For similar reasons it has been suggested that they may marry into families possessing other hereditary traits (Leese, Pond and Shields [1952]). In the case of our Huntington propositus, another consanguineous marriage had occurred in his family. An affected maternal aunt had married her first cousin, a brother of the patient's father. Furthermore, yet another sister in this family wished to marry her cousin, a third brother of the other two, but was told that this would be "like brother marrying sister"; and our patient, himself, was nearly persuaded by his parents to marry a maternal first cousin.

¹ Conditions commoner in the C than in the P series were: cerebrovascular disease, arteriosclerotic dementia, senile confusional psychosis on basis of cardiac decompensation, P 1, C 7; post-traumatic personality change, psychopathy on basis of organic brain lesion, post-encephalitic Parkinsonism, P 0, C 4; confusional psychosis, unknown origin, P 0, C 2; deaf mute, P 0, C 1. Other conditions: atypical organic psychosis, ? presenile dementia, hydrocephalus epilepsy and ? presenile dementia, organic psychosis ? nature, P 4, C 0; Korsakoff psychosis, alcoholic dementia, P 3, C 0; senile dementia, P 2, C 1; Huntington's chorea, P 1, C 0; presenile dementia, P 1, C 1 (autopsy-Alzheimer); stammer, P 1, C 0; spastic paraplegia (? partially sex-linked), P 1, C 0.

Other Comparisons between Propositi and Controls

It might be expected that mental illness due to recessive genes would be insidious in onset and lead to chronicity or death. The frequency of both insidious onset and bad outcome did not differ between the P and the C series. *Odegaard* also did not find that the illnesses in his consanguineous series were more severe than in the controls: the tendency to subacute or insidious onset and to a moderate deterioration were actually shown more by the latter.

An attempt was made at a rough estimate of the intelligence of the propositi and the controls from their known occupations and school records: no difference between the two series could be discovered.

The birth order in the sibships of both propositi and controls was randomly distributed. There was also no disturbance of the sex ratio in the sibs of the propositi compared with that obtaining in the sibs of the controls. A smaller proportion of the P than the C patients married, but making allowance for this, and for the ages of the patients, there was no difference in fertility between the two series.

Mental Illness in Relatives

If it could be expected that in the P series there would be a certain number of patients whose mental illness was caused by a recessive gene, then one might find that in the P series there would be less mental illness in the parents than in the C series, and perhaps more mental illness among the P than the C sibs. There was no difference between the parents in the two series, but there was a different distribution of mental illness of known type in the two sets of sibs. The only significantly different findings were that there were 10 mentally defective sibs in the P series, only 1 in the C sibs; and there were 12 sibs of the P patients who were recorded as having had endogenous depressions, 4 such sibs in the C series. The first of these findings, at least, is likely to bear some relation to genetical differences between the two series. As regards the more unexpected of these findings, the increased number of endogenous depressions, this too finds a parallel in *Odegaard's* paper. The explanation he gives for this relative excess of affective over schizophrenic psychoses in the consanguineous material is of a sociological nature. However it is also possible that genetical mechanisms might be involved. Even

if we suppose that the genetic basis of endogenous affective illnesses is an autosomal dominant gene, as has been suggested (*Slater [1938], Stenstedt [1952]*), consanguineous matings might still favour the appearance of illnesses of this kind. For we must suppose that the manifestation rate of this hypothetical dominant gene is in the neighbourhood of 0.3 or even lower in the heterozygote, while it might well be close to 1.0 in the homozygote. Cousin marriage, then, by favouring the appearance of homozygotes, might lead to a relative excess of illnesses of this kind in the children. Moreover, if the presence of more than one dominant gene is required, a raised consanguinity rate could result. *Dahlberg [1953]* has pointed out that in dihybrid dominance, when the two genes are equally frequent, the increase in consanguinity rate is maximally equal to that expected in cases of monohybrid recessivity.

Size of Sibship, Miscarriage, Still-Birth and Early Infantile Mortality

The sibships in the P cases were more variable in size than in the C series, and they included an unduly large number of sibships of large size. Among the sibs of the P patients quite an excessive proportion, compared with the C series, miscarried, were still-born or died in the first 12 month of life. These early deaths were over-represented in the large sibships. Even when one makes allowance for this association, there would appear to be an excessive tendency to early death in the children of consanguineous matings. The data are presented in Table VI. A similar finding was made by *Sutter and Tabah [1953]*, who also (1952) report an excess of infertile cousin marriages. It would seem very probable that a proportion of these early deaths in both series are due to lethal and semi-lethal recessive genes, but other factors must also play a large part. The question was examined whether there was any relationship between the occurrence of these early deaths and the psychiatric diagnosis of the P or C case; no association of significance was discovered.

Medical Conditions in Propositi and Controls and their Sibships

The medical records of patients admitted to mental hospitals and the statements of findings on physical examination are often not very complete; nevertheless any gross anomaly is fairly certain

Table VI. Size of Sibship and Early Mortality

Number of subs of patient	Number of families of stated size			No information on early mortality			Families reporting miscarriages, stillbirths or deaths under 1 year												Total families reporting at least 1 case		
	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C	
0	12	11	4	-	8	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1	9	15	1	3	8	10	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
2	25	14	2	3	17	10	5	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	1	
3	13	12	3	4	6	5	4	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	3	
4	11	11	-	3	6	6	4	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	2	
5	5	6	-	1	4	2	1	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	3	
6	7	11	1	2	2	6	4	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	4	3	
7	6	8	2	2	-	3	2	3	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	4	3	
8	7	5	1	-	1	2	-	1	1	2	-	-	1	-	-	3	-	-	5	3	
9	9	3	1	1	1	2	-	-	3	-	1	-	2	-	-	1	-	-	7	-	
10	4	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-	4	-	
11	1	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	1	2	
12 or over	4	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-	3	-	
Unknown	14	-	-	-	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	
Totals	113	113	16	33	53	58	21	14	8	5	4	2	6	-	1	-	4	1	45	22	

to be recorded. There are many more such in our propositi than in the control cases (Group I), as may be seen from Table VII.

Table VII. Medical Conditions in Patients

	Propositi	Controls
Endocrine anomalies	4	6
Early blindness, myopia, eye defects ¹	7	0
Early deafness	2	4
Neurological disease ¹	8	3
Skin conditions	2	0
Persistent enuresis	3	1
Rickets	3	0

The cases are described in the notes as follows:—

Eye defects: P: female, extreme myopia; female with bilateral cataract and height 150 cm; male, cataract r. eye; male, eyesight weak from birth, totally blind at 16; male, deaf, blind 1 eye, nystagmus, bilateral *Babinski*, mental defect, epilepsy; male, poor eyesight for which rejected from Army; male, r. myopia, strabismus.

Neurological disease: P: male, birth palsy r. hand, life-long impotence; female, spastic diplegia at 1 1/2, bilateral athetosis a little later; female, bilateral extensor plantar responses for which no cause found; female, hydrocephalus, epilepsy; male, increased deep reflexes, bilateral *Babinski*, mental deficiency; male, r. parieto-occipital lesion with visual field defect, feeble-mindedness and epilepsy; male, internal strabismus and stammer. C: female, suspected of epiloia; female, slight weakness r. arm, doubtful plantar r., EEG suggestive of organic lesion r. (sic); female, neonatal jaundice later spastic quadriplegia.

The family histories were not adequate for a satisfactory comparison of medical anomalies in the sibs of propositi and controls. However, among the P sibs there was again an excess of eye defects, none being noted in the C sibs. In the C sibs the only findings worth recording are one deaf-mute, and a sibship in which three members had a deformity of the foot. In general the P sibships produced a small museum of curiosities, many of which must be attributed to recessive genes, suggesting that a systematic examination of the children of consanguineous matings in the general population would be an extremely productive piece of research. What was found is detailed below:

Eye defects: three blind sibs (sister with ? congenital cataract and mental defect, brother totally blind from aet. 12 and also mentally defective, sister totally blind from aet. 52); one brother and one sister diagnosed familial macular dystrophy; sister, partially blind and mentally defective; sister, blind from birth.

Neurological: sister, obscure neurological disease, ? glioma of brain; sister, "brain abscess"; brother, hydrocephalus; one brother and one sister, ? psychomotor epilepsy. In each of these four families the proposita (*f*) suffered from an organic psychosis, i.e. (in order) *Korsakoff* psychosis, obscure confusional psychosis, alcoholic dementia, obscure organic dementia.

Anatomical: sister, congenital hip disease; brother, "crippled" (? nature of disability); brother, ? fragilitas osseum; brother short thumbs and sister short fifth finger; sister, ? cleft palate; brother, cannot sit cross-legged; brother, structural abnormality of external ear.

Other: pituitary amenorrhoea; diabetes; 3 instances of deafness. One propositus married an albino who was the child of second cousins and had an albino brother. In two instances other consanguineous marriages in the family are said to have produced children with gross mental defect.

Acknowledgments

We wish to thank the Medical Superintendents and staffs of the hospitals which participated in the investigation for access to their records, their patients and their patients' relatives; and our colleague Mr. *W.L.B. Nixon* for drawing the four pedigrees and for his help in calculating the coefficients of consanguinity of these cases.

Summary and Conclusions

From admissions over a three-year period to one psychiatric clinic and 11 mental hospitals in and around London, 113 patients were discovered whose parents had been related by blood. The parents were uncle and niece in 2 cases, first cousin or the equivalent in 90, and more distantly related in 21. Statistical data from the psychiatric clinic do not show an increased consanguinity rate in the parents of psychiatric patients generally. The hospital records and the family histories of these patients were investigated and compared with those of a control series, consisting of those patients with a hospital registration number immediately following that of the propositi.

There were differences between the two series in religious affiliation, members of minority groups being found to excess in the consanguineous series. In this series, generally, there was a markedly enhanced tendency towards consanguineous marriage. The consequences of this for the theory of panmixia are mentioned.

No significant differences between the two series in the relative frequencies of various psychiatric diagnoses were recorded, but the findings in respect of schizophrenia, endogenous depression, ob-

sessional traits and sexual abnormalities and the organic psychoses called for comment.

In the sibs of the propositi, compared with the controls, there were excessive numbers of miscarriages, still-births and early infantile deaths; mental defectives; cases of blindness, and a great variety of other medical anomalies. The abundance of these is such as to suggest the desirability of an investigation of the children of cousin marriages occurring in the normal, rather than as here in a psychiatric, population.

The authors are aware of the deficiencies of the investigation, and, in presenting it in a volume compiled in honour of Professor *Tage Kemp*, of the extent to which it falls short of the standards of thoroughness, comprehensiveness and intensiveness which he has established in his own work, and in the *Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis*.

The defiences may be classified as those due to (1) the relatively small size of the material, (2) its inadequacies in completeness of ascertainment, completeness of investigation (especially in the C series), and lack of authentic medical details respecting the sibs, (3) inherent causes complicating the issues, such as the effect of parental consanguinity on the distribution of dominant as well as recessive traits, and certain characteristics which distinguish persons who marry cousins. On the other hand, some contribution may have been made towards identifying the ways in which persons who marry cousins are unrepresentative; it is possible that they show more variation than others in religion, health, physical and mental, social status and fertility.

Résumé

Parmi les malades admis dans une clinique psychiatrique et dans onze maisons d'aliénés en l'espace de 3 années, on a pu trouver un groupe de 113 malades dont les parents étaient consanguins. Le père et la mère du malade étaient oncle et nièce dans 2 cas, cousins germains (ou d'un degré équivalent de consanguinité) dans 90 cas, et consanguins à un degré plus éloigné dans 21 cas. Selon les données statistiques fournies par la clinique psychiatrique, le taux de consanguinité parmi les parents des malades psychiatriques n'est, en général, pas élevé. Les données médicales et familiales ont été étudiées en comparaison de celles d'un groupe témoin.

Les deux groupes différaient quant à la distribution de leur affiliation religieuse, les membres appartenant aux sectes minoritaires se trouvant en excès parmi les consanguins.

Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes selon les fréquences relatives des diagnostics psychiatriques.

Parmi les frères et les sœurs des sujets, par comparaison avec ceux des malades témoins, se trouvait un beaucoup plus grand nombre d'avortements spontanés, de mort-nés et d'enfants morts dans les premiers mois de la vie; des oligophrénies, des cas de cécité et une grande variété d'autres anomalies médicales.

Les auteurs se rendent compte des défauts de cette étude. Pourtant, ils ont peut-être apporté une contribution en démontrant que ceux qui se marient entre cousins dévient de la norme: il est possible qu'ils soient plus hétérogènes comme groupe quant à leur religion, leur santé physique et mentale, leur état social et leur fertilité.

Zusammenfassung

Unter den Neuaufnahmen einer psychiatrischen Klinik und elf Heilanstalten wurden während einer Zeitspanne von 3 Jahren 113 Patienten entdeckt, deren Eltern blutsverwandt waren. Die Eltern waren Onkel und Nichte in 2 Fällen, Vetter und Base – oder ein äquivalenter Verwandtschaftsgrad – in 90 Fällen und entferntere Verwandte in 21 Fällen. Aus statistischen Angaben der psychiatrischen Klinik geht keine erhöhte Blutsverwandtschaftrate der Eltern psychiatrischer Patienten im allgemeinen hervor. Die Kranken- und Familiengeschichten dieser Patienten wurden mit denen einer Kontrollgruppe verglichen.

Es bestanden religiöse Unterschiede zwischen den zwei Gruppen insofern, als Mitglieder von Minoritätsgruppen in übermäßiger Anzahl in der blutsverwandten Serie gefunden wurden. Im allgemeinen fand sich auch bei dieser Serie eine erhöhte Tendenz zu Heirat zwischen Verwandten.

Beim Vergleich der zwei Serien wurden keine statistisch gesicherten Unterschiede in der Häufigkeit des Vorkommens verschiedener psychiatrischer Diagnosen festgestellt.

Unter den Geschwistern der Probanden fand sich, verglichen mit denen der Kontrollen, eine übermäßige Anzahl von Fehlgeburten, Totgeburten, frühkindlichem Tod, Schwachsinnigen, Fällen von

Blindheit und von mannigfaltigen anderen medizinischen Anomalien.

Die Verfasser sind sich der Mängel der Untersuchung bewußt; ein Beitrag ist aber möglicherweise geleistet worden zur Klärung der Frage, in welcher Weise Menschen, die Verwandte heiraten, atypisch sind; es ist möglich, daß sie eine größere Variation bezüglich Religion, physischer und geistiger Gesundheit, sozialer Stellung und Fruchtbarkeit zeigen als andere.

REFERENCES

- Bell, Julia:* Ann. Eugen. 10, 370, 1940.
Dahlberg, G.: Biometric Evaluation of Findings. In: Clinical Genetics. Butterworth, London 1953.
Haldane, J. B. S.: J. Genet. 41, 141, 1941.
Haldane, J. B. S. and Pearl Moshinsky: Ann. Eugen. 9, 321, 1939.
Leese, Stephanie, D. A. Pond and J. Shields: Ann. Eugen. 17, 92, 1952.
Macklin, M. T.: Amer. J. hum. Genet., 4, 14, 1952.
Morton, N. E.: Ann. hum. Genet. 20, 116, 1955.
Munro, T. A.: J. ment. Sci., 84, 708, 1938.
Ødegaard, Ø.: 1956 (in press).
Orel, H.: 1932, quoted by *Haldane and Moshinsky* 1939.
Penrose, L. S.: A Clinical and Genetic Study of 1280 Cases of Mental Defect. M. R. C. Special Report Series No. 229. H. M. S. O., London 1938.
Pratt, R. T. C.: Ann. Eugen. 16, 45, 1951.
Slater, E.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 163, 1, 1938.
Slater, E.: Acta genet. 4, 273, 1953.
Stenstedt, A.: Acta psychiat. neurol. scand. Suppl. 79, 1952.
Sutter, J. and L. Tabah: Population 7, 249, 1952.
Id.: ibid. 8, 511, 1953.

Authors' address:

Mr. James Shield and Dr. Eliot Slater,
 Genetic Unit,
 Institute of Psychiatry,
 Maudsley Hospital,
 London S. E. 5 (England).

From the Department of Psychiatry, Karolinska Institute, Medical School,
Stockholm (Head: Professor Torsten Sjögren, M.D.)

OLIGOPHRENIA COMBINED WITH CONGENITAL ICHTHYOSIFORM ERYTHRO- DERMIA, SPASTIC SYNDROME AND MACULAR- RETINAL DEGENERATION

*A Clinical and Genetic Study*¹

By TORSTEN SJÖGREN

In 1933 *Sanctis* and *Cacchione* described a disease (3 brothers) with the symptoms idiocy, pigmented xeroderma and dysendocrinia (testicular aplasia + under-developed skeleton). *Rud* [1927] and *Pisani* and *Cacchione* [1935] have described families with the same syndrome—"Xerodermische Idiotie". One of *Rud*'s cases was characterized by short stature, genital atrophy, ichthyosis and hypo-physical disorders, the other by gigantism, hypogenitalism and ichthyosis.

Laubenthal [1938] reported a monozygotic pair of twins (female) with xerodermatic idiocy with the following syndrome: small stature, delayed dentition, ichthyosis with parchment skin, severe oligophrenia, Babinski sign positive bilat., atactic gait, intentional ataxia and tremor. No tonus disorders. Pupils normal. The investigation of this pedigree showed in one member (female) psychic torpidity, smooth and shining skin on the backs of the hands, stiff gait with reduced associated movements, tremor in the hands, rigidity in the left arm and left leg. Another relative (female) manifested psychic torpidity and abortive ichthyosis. No pareses, no pyramidal symptoms. Another relative (female) manifested idiocy,

¹ Preliminary report.

staggering gait, abortive ichthyosis (?). In all cases it was a matter of a congenital disease. There are no data concerning ophthalmological examination.

No investigation of the heredity in connection with these syndromes was made either by *Laubenthal* or by the other writers.

In a neuropsychiatric population-study which I undertook in a North Swedish rural population in the summer of 1955 I found a number of cases showing considerable similarity with those referred to above, but in 2 of whom, in connection with an ophthalmological special examination undertaken later, it was further possible to find a peculiar retinal and macular degeneration. The remaining cases have not yet been submitted to a special examination by an ophthalmologist.

A study of the records of the asylums for the mentally defectives in this county disclosed a total of 6 cases. In the field investigations carried out by me in the summer of 1955 I found a further 21 secondary cases. These 25 cases belonged to 10 families (table I). Extensive genealogical research on the families revealed that 4 of the families belonged to one pedigree (see fig. 1) and 2 to another. This research, however, is still in progress.

Eighteen cases (1a, 1b, 1Aa, 1Ab, 1Ba, 1Bb, 1Bc, 1Ca, 1Cb, 1Cc, 2a 3a, 3b, 3c, 4a, 5a, 5b and 6a) had manifested idiocy, ichthyosis or erythrodermia ichthyosiforme and a spastical-pyramidal syndrome especially in the lower limbs from birth. Two cases (1c, deceased at the age of 10 months, and 5c, deceased at the age of 3 months) had according to the catamnestic report ichthyosis. In 4 cases (1Bd, 5Aa, 5Ab and 5Ac) there is mention of idiocy and diplegia but not, on the other hand, of ichthyosis. In 1 case (6b), finally, there is mention of oligophrenia and ichthyosis, but no reference to any disturbance in the gait. Here below will be given the case-histories of 2 of the cases (1a and b), that in November December, 1955, were admitted to the Department of Psychiatry of the Karolinska Institute for closer observation.

Family 1

The father died of pneumonia at the age of 59, and the mother of cancer at the age of 75. Both said to have been neuropsychiatrally and dermatologically normal.

1a. *Lilly W.* Born January 19, 1894. Mentally defective since birth. Gait very slowly but successively worsening since school-age. In recent years increasing adiposity. Menses normal. The patient's ichthyosis dates back to birth. No pro-

Table I. Survey of the Families.

Family no.	Case				Parents		Unaffected sibs	Comments
	Sex	Year of birth	Manner of disappearance from observation and age	Father	Mother			
1	2	3	4	5	6	7	8	
1a	F	1894	A61	D59	D75	MA45 FA47 MA49 MA51 FA53	1c = Ichthyosis	
1b	F	1912	A43			MA53 MA57 MA59 FA60		
1c	F	1900	D10 months					
1Aa	F	1901	A54	D76	D69	M still-born MD1 MD5	FA43 and MD46	
1Ab	F	1907	A48			FA43 MD46 FA46 FA52 MA58	Ataxia hereditaria FA60 FA63	
1Ba	F	1901	D11	A81	A79	F still-born MDO FA40	1 Bd = Oligophre	
1Bb	M	1906	D9			MA47 MA51 FA52	+ Diplegia	
1Bc	M	1910	D26					
1Bd	F	1912	D4					
1Ca	M	1886	D40	D92	D89	FD43 MA50 MA54 FA59 MA61		
1Cb	F	1891	D3			FA66 MA71		
1Cc	M	1899	D10					
2a	M	1939	A16	A49	A41	MA3 FA4 FA7 FA8 MA13		
3a	F	1921	A34	D54	A62	FA20 FA32 MA36		
3b	F	1927	A28					
3c	F	1928	D22					
4a	F	1950	A5	A37	A31	FA7 MA8		
5a	F	1912	D9	D37	A67		5c = Ichthyosis	
5b	M	1919	D22					
5c	M	1915	D3 months					
5Aa	M	1900	D10	D73	D36		5Aa, 5Ab and 5Ac	
5Ab	M	1902	D36				Oligophrenia +	
5Ac	M	1905	D17				Diplegia	
6a	F	1945	A10	A50	A35	MA14	Mother = Oligo-	phrenia
6b	M	1939	A16				6b = Oligophrenia + Ichthyosis	
							MA14 = Oligo-	phrenia

Column 2 and 7. Male = M. Female = F.

Column 4-7. Manner of disappearance from observation: Alive = A. Dead = D.

The figures indicate age at disappearance from observation.

gression of the mental symptoms observable. In November 1955 the patient was admitted for observation to the Department of Psychiatry, Karolinska Institute.

Status November 1955 (Sjögren): Small stature (151 cm) and rather obese (weight 57 kg). Circumference of head 56 cm. No bodily deformities. Heart normal. ECG normal. Blood pressure 175/90. External genitals normal. Secondary sexual characteristics normal. Thyroidea normal. BMR+25 %. Radioactive iodine normal values. WR in the blood and cerebrospinal fluid neg. X-ray of spine: osteoporosis. X-ray of skull: normal. X-ray of heart: aorta very wide and winding, in the arch of the aorta minor wall-calcifications.

Skin (Doc. C.-H. Flodén): All over the body, with the possible exception of the head, dry somewhat slack skin with distinctly pronounced field-pattern, slight furfuraceous desquamation and greyish pale colouring. The skin in the joint-folds shows distinct lichenification: about the axillae is also a ring-formed area with blacker pigmentation. The palms slightly hyperkeratotic.

Histological examination of the skin (Dr. C. Lennhoff and Doc. H. Gentele): Very thick horny layer without parakeratosis. Here and there thinner stratum granulosum. The epithelium somewhat irregular, for the most part slightly thinned. In the upper part of the cutis dilated vessels surrounded by a slight cell-infiltration with lymphocytes and fibroblasts. Diagnosis: Erythrodermia ichthyosiforme.

Psyche: Low-grade oligophrenic, torpid type. IQ (Terman-Merrill) 42. Speech dysarthric. Speaks only in short sentences. No psychotic symptoms.

Neurological: The pupils react sluggishly to light. Ophthalmological status (Ophthalmological Polyclinic, Dr. Ch. Enroth): Vision uncorrected = 0.1–0.2. Vision +3.0 = 0.3. Reads rather small text at close quarters letter by letter (Jäger 3–4). Visual fields roughly tested normal. More precise determination not possible. Right fundus: papilla with large excavation (pressure normal) and rather pale grey colour, narrow arteries; on temporal side of the papilla a rounded white focus at least the size of a papilla (atrophy): the macula shows pigment displacements. Left fundus: same as right; here too the papilla somewhat pale; the greater part of the central fundus between the temporal blood vessels covered with foci like that described on the right side.—III, IV and VI: normal. No nystagmus. At times slight tremor in orbicularis oris. Slight tongue tremor. The cranial nerves otherwise normal. Muscular power somewhat reduced in the lower limbs. Active movements considerably reduced in knee and foot joints; muscular contractures in the knee-joints, less in the hip-joints. Talipes equinovarus. Moderate hypertonus in the arms, varying in intensity. Very pronounced hypertonus in the lower limbs. The musculature in arms and legs rather slack. Now and then a rhythmic tremor in the left arm. Bilateral foot clonus. Sensation normal. The finger-nose test: no ataxia but some increase of the tremor. Not possible to perform the heel-knee test. Tendon reflexes much increased. Abdominal reflexes absent. Babinski sign pos. bil. Trönnér neg. bil. Gait: able to walk only with support, very spastically and with dragging feet. No ataxia. No Parkinsonian facies.

Electroencephalography (Dr. L.E. Larsson): In the occipital, parietal and temporal regions the dominant activity is of 7–8 c/s with an amplitude of 20–40 microvolts. It is blocked by visual stimuli. From the same regions are recorded numerous episodes of 2–4 c/s waves of 30–70 microvolts amplitude. This episodic activity is at times bilaterally synchronous, at times shifting. A great amount of

15–20 c/s activity of 10–30 microvolts amplitude is recorded in the frontal and central regions. Hyperventilation: little effect. *Summary:* abnormally slow basic rhythm. In the posterior leads episodes of slow waves bilaterally synchronous or shifting.

Electromyography (Doc. L. Widén): Musc. tib. ant. sin., quadriceps dx. and inteross. dors. I man. sin.: in all muscles sparse voluntary activity, most pronounced in the legs. The action potentials are of rather low amplitude and, especially in the quadriceps, of unusually short duration. Their frequency is low. Bursts of higher frequency potentials are accompanied by recruitment of new action potentials. Normal insertion activity. No spontaneous fibrillations. *Summary:* no signs of peripheral motor neuron lesion. In the leg muscles a picture of central paresis. The left hand muscle examined shows a similar picture, though less pronounced. The voluntary activity in several of the muscles examined shows an over-representation of thin action potentials of low amplitude.

Electroretinogram (Dr. I. Rendahl): The patient screws up her eyes and the curves are technically far from good. The ERG seems normal in both eyes.

Chemical and serological laboratory studies (Doc. B. Suedin):

Blood: Serum calcium 9.5 mg %, serum phosphorus 3.0 mg %, blood chloride 79 meq./l., serum sodium 144 meq./l., serum potassium 4.0 meq./l., serum bicarbonate 26 mm./l., serum iron 0.068 mg %, serum copper 0.122 mg %, serum cholesterol 218 mg %, blood creatinine 2.6 mg %, serum protein: total 7.2%; paper-electrophoresis: albumin 60.9 % rel., α_1 -globulin 4.7 % rel., α_2 -globulin 8.8 % rel., β -globulin 11.9 % rel. and γ -globulin 13.7 % rel., nonprotein nitrogen 46 mg %.—Glucose tolerance test showed normal figures.—The liver function test showed no signs of injury to the hepatic parenchyma.

Cerebro-spinal fluid: Pandy: neg., Nonne: neg. Glucose 70 mg %, chloride 126 meq./l. The mastix curve showed normal conditions.

Urine: Protein: neg., glucose: neg., coproporphyrin: trace, uroporphyrin: no demonstrable amount, 17-ketosteroids: excretion of 3.8 mg dehydroepiandrosterone-equivalents per 24 hours, total gonadotrophin 96 ME per 24 hours, estrogens (female) less than 20 ME per 24 hours. Chromatographic separation of excreted amino acids showed normal figures.

Hematological blood status: Hb 97 % (100 % = 15.3 gr Hb/100 ml), erythrocytes 4.72 mill., leucocytes 3,700. Differential blood count: rod neutrophils 3 %, segmented forms 57 %, eosinoph. 2 % basoph. 0 %, lymphoc. 33 %, monoc. 5 %.—The erythrocyte picture was normal.—SR 8 mm/hr.—Determination of blood group: B MN P(+) Rh(+) type Rh₁, Rh₁.

Special biochemical studies (Prof. E. Jorpes): Samples of urine were analysed with paper chromatography for amino acids and unusual metabolites. The technique applied was that of Dent using phenol-water as the first solvent and lutidine-water as the second. The samples showed no marked deviation from the pattern of normal urinary samples. Nor was there any difference whether the urine was desalted or not.

1b. Göta W. Born June 13, 1912 (sister of foregoing). Mentally defective since birth. Gait bad from tender age, has very slowly but successively worsened. Patient's ichthyosis congenital. No progression of the mental condition observed. Admitted to the Department of Psychiatry, Karolinska Institute in November 1955.

Status November 1955 (Sjögren): Small stature (154 cm). Rather obese (weight 66 kg). Circumference of head 55.5 cm. No bodily deformities. Heart normal. X-ray of heart: normal. ECG normal. Blood pressure 120/75. External genitals normal. Secondary sexual characteristics normal. Thyroidea normal. BMR + 16 %. Radioactive iodine normal values. X-ray of skull and spine normal. WR in blood and cerebrospinal fluid neg.

Skin (Doc. C.-H. Flodén): Same picture as sister. Erythrodermia ichthyosiforme. Histological examination = sister 1a.

Psyche: Low-grade oligophrenic. IQ (Terman-Merrill) 44. Speaks only in short sentences. Speech dysarthric. No psychotic symptoms.

Neurological: Sluggish reaction of the pupils to light. Ophthalmological: Vision uncorrected: R = 0.2, L = 0.3. No improvement with glasses. Right fundus: papilla with large excavation (pressure normal). Large parts of the fundus have a glittering appearance as in slight edema, also the macula, which shows, moreover, marked pigment displacements. Narrow arteries. Left fundus: same as right, but shows also atrophy of pigment.—III, IV, VI: normal. No nystagmus. Tremor in orbicularis oris and tongue. Cranial nerves otherwise normal. Active movements moderately reduced in the joints of the foot, somewhat reduced also in the knee-joints. Muscular power somewhat reduced in right wrist, knee-joint and hip-joint. No contractures. Some hypertonus in the arms, marked hypertonus in the legs, more in right. The musculature somewhat slack, no atrophies. Slight patellar clonus. At times slight irregular tremor in the hands. Sensation normal. Finger-nose and heel-knee tests: no ataxia. Tendon reflexes increased. Abdominal reflexes absent. Babinski sign pos. bil. The gait markedly spastic. Drags with the toes. Reduced associated movements of arms. No ataxia. No tendency to pulsion. No Parkinsonian facies.

Electroencephalography (Doc. L. Widén): In the parietal, temporal and occipital regions the dominant activity is of 9–10 c/s with an amplitude of about 20 microvolts. In the central regions fairly profuse amount of 20–25 c/s activity of low amplitude. Hyperventilation: no effect. **Summary:** no abnormality.

Electromyography (Doc. L. Widén): Musc. tib. ant. bil., M. inteross. dors. I man. dx.: in all muscles fairly profuse voluntary activity of high frequency. The action potentials are of rather low amplitude and in most electrode positions are of strikingly short duration. Normal insertion activity. No spontaneous fibrillations. **Summary:** no evidence of peripheral motor neuron lesion. The voluntary activity in several of the muscles examined shows an over-representation of thin action-potentials of low amplitude.

Electroretinogram (Dr. I. Rendahl): Appears normal.

Chemical and serological laboratory studies (Doc. B. Swedin): Similar results as those found in sister. Determination of blood group: B MN P(+) Rh(+) type Rh₂ rh.

Special biochemical studies (Prof. E. Jorpes): Same as in sister 1a.

As regards the remaining 23 cases, for reasons of space it is impossible to publish their case-histories in this preliminary communication, and it has, moreover, not yet been possible to carry out more detailed clinical examinations of these cases.

Preliminary Clinical Analysis

The material consists of 25 cases, 10 of them still alive and 15 deceased. Of the living, 9 cases, viz. 1a, 1b, 1Aa, 1Ab, 2a, 3a, 3b, 4a and 6a have so far been examined personally by me in the field investigations. Of these, 1a and 1b have been submitted to detailed examinations by specialists. Special ophthalmological examinations have been carried out only on the last-mentioned 2 cases, but will also be performed on the rest. As regards the 15 deceased persons, catamnetic data have been collected through the records of the asylums for the mentally defective and by myself from the relatives in the course of the field investigations.

As the clinical examination of the material is not yet complete, it is of course not possible at this stage to make a more detailed clinical analysis. I will here restrict myself to pointing out that we have here to do with a syndrome consisting of severe oligophrenia, ichthyosis congenita or erythrodermia ichthyosiforme, as well as pyramidal symptoms in the form of spasticity in the lower limbs, sometimes also in the arms. In the 2 cases that have been submitted to ophthalmological examination macular and retinal degeneration has been observed bilaterally. In some of the cases very slow progression of the spastic syndrome has been found.

Comprehensive biochemical and serological examinations of cases 1a and 1b have not yielded any more remarkable results. Several of the cases show an underdevelopment in respect of height. They have many essential resemblances to some of Laubenthal's [1938] cases; but to these must be added, in the two of my cases that have been examined by an ophthalmologist, macular and retinal degeneration. On account of the severe oligophrenia it is not possible in the field examinations to decide definitely whether there are ophthalmological changes.

The disease shows a striking familial occurrence. In 8 of the 10 families there are more than one affected member. It is worth noting that in several of these families the affected members are of the same sex. Of great interest also is the appearance of some cases in certain families of the pedigrees that according to the information so far received have only some symptoms of the complete syndrome in question. For all cases, that have attained an age at which it has been possible to judge their intellectual development, however, low-grade oligophrenia has been reported. Finally, it may be worth

mentioning that there is one family with two sibs, who according to the records, suffered from hereditary ataxia.

Preliminary Genetic Analysis

The material hitherto available comprises 25 cases belonging to 10 families. Their genealogy was ascertained by means of thorough investigations of the parish registers. Four of the families (1, 1A, 1B and 1C) belong to one pedigree (see fig. 1) and two (5 and 5A) to another. The genealogical researches are still going on, and it seems very likely that it will be possible to establish further blood-relationships between the ancestors, which will make possible a more complete elucidation of the heterozygotic lines and of the frequency of consanguineous marriages. I have studied all the records of the asylums for the mentally deficient in the County of Västerbotten, and proceeding from the cases found there I have examined as completely as possible the relevant families in field investigations. The ascertainment of the affected families may thus lay claim to a high degree of completeness. Since we have, moreover, obviously to do with a very rare disease, the material may be considered sufficiently representative to permit of a genetic analysis.

A preliminary genetic-statistical analysis has been carried out in order to ascertain whether the inheritance may be autosomal monohybrid recessive. The distribution of the sexes among the affected persons is 11 males and 14 females. Among the sibs we find 2 still-birth (1 male and 1 female). In all of the cases (with the exception of family no. 6, where the mother is an imbecile) the parents are phenotypically healthy. We may thus proceed on the assumption that we have here to do with the parent mating DR \times DR. Concerning 7 cases (nos. 1c, deceased at the age of 10 months and 5c, deceased at the age of 3 months, ichthyosis only, 1Bd, 5Aa, 5Ab and 5Ac, where we are so far only informed that they manifest idiocy + diplegia spastica, and 6b imbecility + ichthyosis) I have performed double calculations, firstly with these cases included, and secondly excluding the same.

As regards consanguineous marriages between the parents of the affected persons, we have hitherto got the following results: 2 families (nos. 1B and 5) degree 44, 1 family (no. 4) 33,33 and 1 family (no. 6) 23.

Calculation according to Weinberg's sib method [1925] gives,

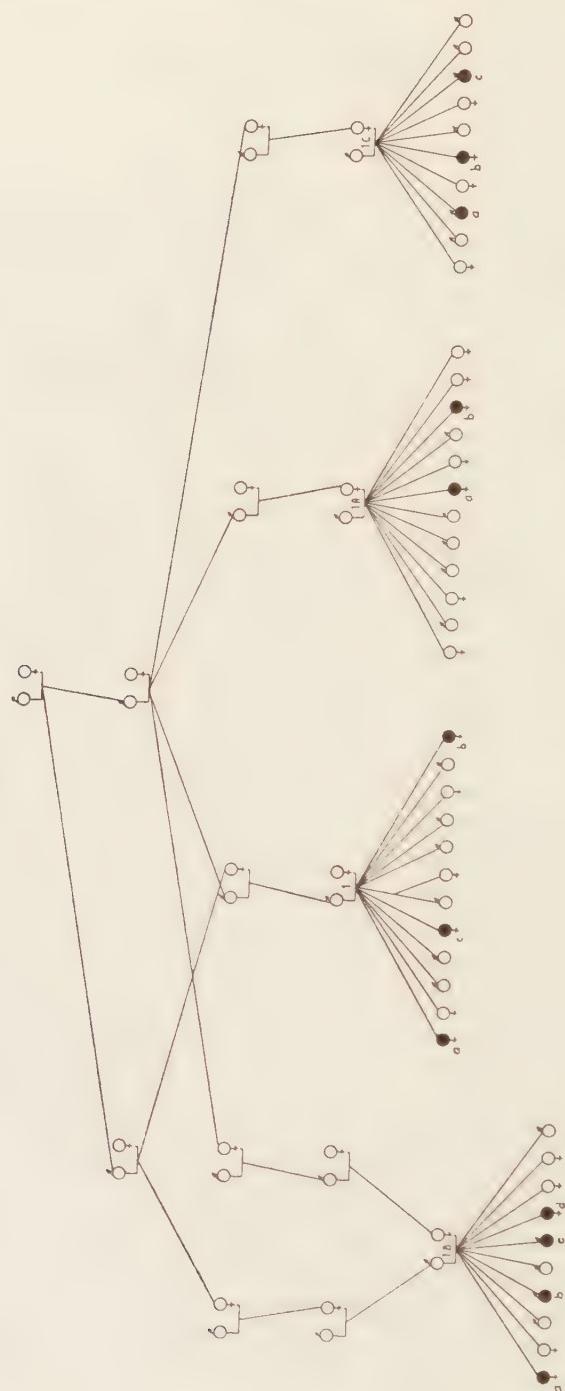


Fig. 1.

Table II. Survey of Results of Genetic-Statistical Analysis

Method	Formula	Total	Only cases with Oligo-phrenia + Ichthyosis + Diplegia have been included as affected
<i>Weinberg's sib method</i>			
No. of families	Σn_i	10	9
No. of children (0 years and over)	Σs_i	66	63
No. of affected children	Σx_i	25	18
No. of sibs of the affected	$\Sigma x_i (s_i-1)$	150	121
No. of affected among the sibs of the affected	$\Sigma x_i (x_i-1)$	46	24
Mendelian ratio	$100 \frac{\Sigma x_i (x_i-1)}{\Sigma x_i (s_i-1)} = P$	30.7 %	19.8 %
Standard error	$\sqrt{\frac{P(100-P)}{\Sigma s_i - \Sigma n_i}}$	$\pm 6.2\%$	$\pm 5.4\%$
<i>Haldane's method</i>			
	p determined from the equation:		
Mendelian ratio	$\sum_s n_s \cdot s \frac{P}{1-(1-p)^s} = R$	35.0 %	24.0 %
Standard error	$\sqrt{\frac{1}{P^s Q - \sum_s \frac{s^s q^{s-1}}{(1-q^s)^2} \cdot n_s}}$	$\pm 6.4\%$	$\pm 6.2\%$

if all the cases are included, a Mendelian ratio of $31 \pm 6\%$ and according to Haldane's method [1932] $35 \pm 6\%$.

If we then exclude the 7 above-mentioned hitherto atypical or uncertain cases, the respective figures are $19 \pm 5\%$ and $24 \pm 6\%$ (see table II).

Calculations will later be made of the birth-order of the affected persons and the maternal age at their birth, as well as an estimation of the incidence and of the rate of mutation of the gene for this disease. Further, the probable heterozygotic lines will be subjected to a more detailed analysis. The material is rather small, but the figures given above, in conjunction with the high frequency of consanguineous marriages, indicate a recessive monohybrid mode of inheritance.

Summary

1. The investigation deals with a very rare disease in a North Swedish rural population, possibly of a type similar to that earlier

described by *Laubenthal* [1938]. The material comprises 25 cases belonging to 10 families.

2. The disease is congenital, in 18 of the cases it manifested itself in congenital severe oligophrenia, congenital ichthyosis or erythrodermia ichthyosiforme, pyramidal symptoms in the form of a congenital spastic syndrome especially in the lower limbs with sometimes slow progression. In the 2 cases (sibs), hitherto subjected to a special examination by an ophthalmologist, a macular and retinal degeneration has been observed. Comprehensive biochemical and serological examinations of these 2 cases have not revealed anything remarkable.

In the remaining 7 cases we find only one or several symptoms of the syndrome in question.

3. No genetic analysis of this disease has hitherto been made. A Mendelian ratio is obtained that, in conjunction with the high frequency of consanguineous marriages, makes it highly probable that we have here to deal with a specific clinical and genetic entity caused by a simple recessive gene difference.

Résumé

1. Les recherches concernent une maladie très rare sévissant dans une population rurale du nord de la Suède, éventuellement d'un type analogue à celui décrit par *Laubenthal* [1938]. Les matériaux à disposition comprennent 25 cas répartis dans dix familles différentes.

2. La maladie est congénitale et se manifeste dans 18 des cas comme une oligophrénie congénitale de nature grave, une ichthyose congénitale ou une érythrodermie ichthyosiforme, avec des symptômes pyramidaux se présentant sous la forme d'un syndrome spastique atteignant particulièrement les extrémités inférieures avec, dans certains cas, une progression lente. Dans les deux cas qui ont jusqu'ici été soumis à l'examen spécial d'un ophtalmologue, on a observé une dégénérescence tant dans la macula proprement dite que dans le reste de la rétine. Des examens biochimiques et sérologiques approfondis de ces deux cas ne nous ont rien révélé de remarquable.

Dans les 7 cas restants, nous n'avons trouvé qu'un ou plusieurs symptômes du syndrome en question.

3. Aucune analyse génétique de la maladie n'a encore été effectuée. On obtient une proportion mendélienne qui, alliée à la haute fréquence des mariages consanguins, rend fortement probable

une manifestation clinique et génétique spéciale, due à un gène récessif simple.

Zusammenfassung

1. Die Untersuchung betrifft eine sehr seltene Krankheit in einer nordschwedischen Landbevölkerung, bei der es sich möglicherweise um einen ähnlichen Typus wie dem früher von *Laubenthal* [1938] beschriebenen handelt. Das Material umfaßt 25 Fälle, welche 25 Familien angehören.

2. Das Leiden ist angeboren und äußert sich in 18 der Fälle als angeborene, schwere Oligophrenie, verbunden mit kongenitaler Ichthyosis oder Erythrodermia ichthyosiforme, und pyramidalen Symptomen in Form eines angeborenen spastischen Syndroms speziell der unteren Extremitäten, das in einigen Fällen eine langsame Progression aufweist. In den beiden Fällen (Geschwister), welche bisher einer speziellen ophthalmologischen Untersuchung unterzogen wurden, konnte eine Degeneration sowohl des Makulagebietes als auch der übrigen Netzhaut beobachtet werden. Eine gründliche biochemische und serologische Untersuchung dieser beiden Fälle ergab nichts Besonderes.

In den restlichen 7 Fällen fanden wir nur eines oder mehrere der Symptome des erwähnten Syndroms.

3. Eine genetische Analyse dieses Leidens ist bis jetzt nicht durchgeführt worden. Die Mendelsche Proportion sowie die Häufung der Verwandtschaftsehen machen es in hohem Grade wahrscheinlich, daß wir es hier mit einem besonderen klinischen und genetischen Krankheitsbilde zu tun haben, dem ein einfaches rezessives Gen zugrunde liegt.

REFERENCES

- Haldane, J. B. S.: J. Genet. 25, 211, 1932.*
Laubenthal, F.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 163, 233, 1938.
Rud, E.: Hospitalstidende 70, 525, 1927.
Pisani, D. and A. Cacchione: Riv. sper. Freniat. 58, 722, 1935; Ref. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 78, 582, 1936.
Sanctis, C. and A. Cacchione: Riv. sper. Freniat. 56, 269, 1932; Ref. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 65, 386, 1933.
Weinberg, W.: Methoden und Technik der Statistik mit besonderer Berücksichtigung der Sozialbiologie. In Handb. d. sozial. Hygiene und Gesundheitsfürsorge I. Hgb. v. Gottstein und Schloßman, Berlin 1925.

Author's address: Professor Dr. Torsten Sjögren,
 Department of Psychiatry, Karolinska Institute,
 Medical School, Stockholm (Sweden).

Department of Zoology, University of California, Berkeley, Calif.

DIE BEDEUTUNG DER
«WIRBELSÄULENMETHODE NACH KÜHNE» FÜR
DEN VATERSCHAFTSAUSSCHLUSS.
EIN GUTACHTEN

Von CURT STERN

Gutachten

gemäßß Beschuß des Amtsgerichts vom 24. März 1955 darüber Be-
weis zu erheben.

«ob der Beklagte X auf Grund der vorliegenden Wirbelsäulen-
gutachten des Herrn Professor Diethelm und des Herrn Professor
Dr. med. K. Kühne mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlich-
keit als Erzeuger des Klägers ausgeschlossen werden kann,

durch Einziehung eines schriftlichen Gutachtens
des Herrn Professor Curt Stern, Department of Zoology,
Berkeley 4, California».

I. Die Grenzen des gegenwärtigen Gutachtens

Der gegenwärtige Gutachter hat das umfangreiche Akten-
material, insbesondere die eingehenden Gutachten der Verfechter
und Gegner der Wirbelsäulenmethode nach Kühne verarbeitet. Er
sieht davon ab, in diesem Gutachten auf Fragen einzugehen, die
nicht dem objektiven Zweck desselben dienen. Es ist unnötig zu
untersuchen, ob der eine Wissenschaftler genetische Begriffe richtig
verstanden hat, ob einem andern das Wesentliche der Variabilität
der Wirbelsäule klar geworden ist, warum ein dritter einmal eine
und später eine andere Stellung eingenommen hat, und ähnliche
Probleme. Es ist ferner zu betonen, daß das Gutachten sich davon

fernhält, den wissenschaftlichen Wert der Gesamtstudien Dr. Kühnes zu beurteilen. Lediglich die Anwendung der Befunde über die Richtungstendenz auf die Frage des Vaterschaftsausschlusses steht hier zur Diskussion. Das wichtigste Material für diese Behandlung befindet sich in den wissenschaftlichen Veröffentlichungen des Herrn Dr. Kühne.

Das Beweisthema des Gerichtes beschränkt sich ausdrücklich auf die Beurteilung der Wirbelsäulen-Gutachten. Das folgende Gutachten beschäftigt sich daher nicht mit einer Beurteilung des sogenannten erbbiologischen Gutachtens. Es sei hiermit ausdrücklich betont, daß die Schlußfolgerung, zu der das folgende Gutachten kommen wird, sich jeder Stellungnahme enthält, sowohl einer positiven als einer negativen zu den Schlüssen, zu denen Herr Professor Dr. Lehmann, Kiel, auf Grund eines Ähnlichkeitvergleiches (ausschließlich des Wirbelsäulenvergleichs) in seinem erbbiologischen Gutachten vom 2. Oktober 1953 gekommen ist.

II. Kurze Formulierung der Ansichten und Gegenansichten über den Beweiswert der Wirbelsäulenmethode nach Kühne

Der Beweisbeschuß des Gerichts bezweckt die Beurteilung der Ansichten und Gegenansichten verschiedener deutscher Wissenschaftler über den Beweiswert der Wirbelsäulenmethode nach Dr. K. Kühne. Abgesehen von einer Fülle spezieller und für das Gericht un wesentlicher Standpunkte lassen sich diese Ansichten und Gegenansichten kurz wie folgt zusammenfassen:

1. Es wird einerseits behauptet, daß «von zwei kaudal-variierenden Eltern keine kranial-varierenden Kinder entstehen (können)» (Seite 39, Obergutachten des Herrn Dr. Kühne vom 10. Juli 1954). Dementsprechend besagt die Wirbelsäulenmethode nach Dr. Kühne, daß ein kaudal-variierender Mann von der Vaterschaft eines kranial-variierenden Kindes einer kaudal-variierenden Mutter mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann (= «offenbar unmöglich»).

2. Es wird andererseits behauptet, daß «die bisher vorliegenden Familienuntersuchungen der Wirbelsäule... noch längst nicht den statistisch notwendigen Umfang erreicht (haben), um gegebenenfalls eine Aussage im strengen Sinne des ‚offenbar unmöglich‘ zu gestatten» (Seite 15, Gutachten des Herrn Professor Lehmann vom 2. Oktober 1953).

III. Die Beweisführung Dr. Kühnes

Dr. Kühne stützt sich auf die folgenden Ergebnisse seiner Forschungen.

a) Die vielfältigen Variationen der menschlichen Wirbelsäule unterliegen einem übergeordneten Phänomen der «Richtungstendenz». Die überwiegende Mehrheit der Wirbelsäulen lässt sich entweder als kranial- oder kaudal-variierend beschreiben. Bei einer kleinen Minderheit ist eine Eingliederung in diese Alternative nicht möglich.

b) Studien an den Wirbelsäulen 48 erbgleicher Zwillingspaare, die morphologisch als kranial oder kaudal definierbar waren, haben keinen Fall ergeben, in dem die Richtungstendenz der beiden Zwillingspartner entgegengesetzt verlief. Bei 29 Paaren variierten beide kranial, bei 19 Paaren variierten beide kaudal. Im Gegensatz zu dieser völligen Konkordanz erbgleicher Paare waren 12 von 44 morphologisch definierbaren erbverschiedenen Zwillingspaaren diskordant, d.h. der eine Partner variierte kranial, der andere kaudal. Diese Befunde beweisen die ausschließliche Erbbedingtheit der Richtungstendenz oder, mit andern Worten, den vollständigen Mangel eines Einflusses von Umweltfaktoren an der Bestimmung der Alternative kranial-kaudal der Richtungstendenz.

c) Familienuntersuchungen, in denen die Richtungstendenzen der Wirbelsäulen zweier Eltern und eines oder mehrerer Kinder bestimmt wurden, haben gezeigt, daß Elternpaare, bei denen eines der Eltern oder beide eine kraniale Tendenz aufweisen, sowohl kranial als auch kaudal variierende Kinder haben können. Dagegen haben zwei kaudal-variierende Eltern ausschließlich kaudal-variierende Kinder.

d) Auf Grund der unter (c) angeführten Befunde schließt Dr. Kühne, daß ein Allelenpaar eines einzigen Genes (möglicherweise eine abgestufte Allelenreihe dieses einzigen Genes) die Entscheidung über die Richtungstendenz fällt. Dieses Allelenpaar wird mit *Cr-cr* bezeichnet. Morphologisch definierbare Individuen, die *Cr* enthalten, sei es in der homozygoten Kombination *Cr Cr* oder in der heterozygoten Kombination *Cr cr* sind kranial variierend. Morphologisch definierbare Individuen, die homozygot *cr cr* sind, variieren kaudal.

e) Kreuzungsversuche an Ratten, die gleichfalls eine Unterteilung der Variationen der Wirbelsäule in kranial- und kaudal-variierende Typen (neben sogenannten normalen) erlauben, haben

Resultate erbracht, die völlig mit den unter (c) angeführten übereinstimmen. Insbesondere befanden sich unter den 961 Nachkommen zweier kaudal-variierender Eltern keine kranial-variierenden. (Unveröffentlichte Ergebnisse, mitgeteilt in dem Schreiben des Herrn Dr. Kühne an das Amtsgericht Flensburg vom 21. Februar 1955.)

IV. Die wesentlichen Einwände der Gegner der Wirbelsäulenmethode nach Kühne

Zu (a). Die Diagnose der Richtungstendenz ist in einer gewissen Zahl der Fälle zugegebenerweise unmöglich. In andern Fällen ist die Diagnose unzuverlässig und bestenfalls so schwierig, daß sie nicht als brauchbares Mittel in Gerichtsfällen anzuwenden ist.

Zu (b). Die Beweiskraft der Zwillingsuntersuchungen bezüglich der wesentlichen Erbbedingtheit der Richtungstendenz wird nicht ernstlich bestritten (siehe besonders *F. Lenz, Kritik der reinen Wirbelsäulenmethode S. 19, Zeilen 3–6, 1951*).

Zu (c). Die Familienuntersuchungen sind nicht umfangreich genug, um die wesentliche Behauptung Dr. Kühnes, daß zwei kaudal-variierende Eltern nur kaudal-variierende Kinder haben können, zu einer statistisch gesicherten zu machen. Nicht nur ist dies der Fall, sondern Professor *Lenz* deutet noch dazu eines der von Dr. *Kühne* als «Eltern kaudal ✕ kranial» bezeichneten Ehepaare (Familie 18) als «Eltern kaudal ✕ kaudal» (*F. Lenz, Kritik der reinen Wirbelsäulenmethode [S. 12–14]*). Da eines der zwei Kinder dieses Elternpaares einwandfrei als kranial-variierend anerkannt wird, würde diese Familie, falls die Deutung der Eltern nach Professor *Lenz* richtig wäre, eine entscheidende Ausnahme von der der *Kühneschen* Methode zugrundeliegenden Theorie darstellen.

Zu (d). Die geringe Zahl der Familienuntersuchungen erlaubt nicht die Aufstellung einer spezifischen Erbformel für die genetische Bedingtheit der Richtungstendenz. Abgesehen von dieser Beschränkung durch das vorliegende unzureichende Material machen es allgemeine Betrachtungen der Erbbedingtheit der normalen Variationen komplizierter Organe oder Organsysteme unwahrscheinlich, daß ein einziges Gen, in zwei oder mehreren Allelen, allein verantwortlich ist.

Zu (e). Trotz der Übereinstimmung der grundlegenden Phänomene der Vererbung bei den verschiedenen Lebewesen ist es nicht möglich, die Ergebnisse von Kreuzungsversuchen an Ratten be-

treffs der Variationen der Wirbelsäulenrichtungstendenz direkt auf den Menschen zu übertragen. Ferner sind die Rattenversuche noch nicht im einzelnen publiziert worden, so daß es zurzeit unmöglich ist zu beurteilen, ob diese Versuche selbst für Ratten Allgemeingültigkeit haben. Es ist möglich, daß diese Versuche an hochgradig ingezüchteten Laboratoriumsstämmen vorgenommen wurden, und daß eine Wiederholung an weniger ingezüchteten Stämmen andere Ergebnisse bringen würde.

*V. Analyse der Beweisführung Dr. Kühnes
und der Einwände der Gegner der Wirbelsäulenmethode nach Kühne*

In der folgenden Analyse wird der Gutachter sich zuerst mit den oben als (c), (d) und (e) bezeichneten Ergebnissen beschäftigen. Die Resultate dieser Analyse von (c), (d) und (e) werden es erlauben, sodann die Behandlung des als (a) bezeichneten Gebietes in kurzer Form vorzunehmen. Betreffs (b), der wesentlichen Umweltstabilität der Richtungstendenz, über die keine hier zu behandelnden Meinungsverschiedenheiten herrschen, ist eine Analyse nicht erforderlich.

Es ist allgemein anerkannt, daß die A-B-0, M-N, Rh und andere Blutgruppen in geeigneten Fällen einen Ausschluß der Vaterschaft mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ermöglichen. Worauf beruht dies? Die wichtigsten Gründe sind die folgenden:

1. Die Umweltunabhängigkeit der Blutgruppen ist durch Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien gesichert.
2. Die Tatsache, daß zwei Eltern, denen ein bestimmtes Blutgruppen-Antigen fehlt, kein Kind haben, daß dieses Antigen besitzt, ist durch zahlenmäßig sehr ausgedehnte Familienuntersuchungen empirisch gesichert.
3. Die Erklärung dieser Tatsache durch die Annahme bestimmter Erballele derart, daß der Besitz eines solchen Alleles die ausschließliche Ursache für das Auftreten des Antigens im Blute ist, ist durch sehr ausgedehnte Familienuntersuchungen sowie tiefgehende populations-genetische Berechnungen zum allgemeinen Gut der Wissenschaft gemacht worden.

Für die Rechtsprechung wäre es an sich genügend, wenn die empirische Sicherung der unter (2) genannten Tatsache als ausreichend befunden würde. Diese Tatsache schließt bereits die Anerkennung der Umweltstabilität, (1), ein. Der rechtliche Gebrauch der

Blutgruppen gewinnt eine rationale Rechtfertigung durch die unter (3) genannte Theorie der Vererbung. An sich jedoch wäre es denkbar, daß eines Tages eine neue Erbtheorie der Blutgruppen entworfen würde, die die jetzige umstoßen würde. Dies würde die Anwendung der Blutgruppen für den Vaterschaftsausschluß nicht ernstlich betreffen, da die denkbare neue Theorie der Vererbung weiterhin die schon jetzt weitgehend gesicherten empirischen Tatsachen umfassen müßte, die allein den gesicherten Besitz der Erfahrung darstellen.

Wenn wir nun das Merkmal «Richtungstendenz» der Wirbelsäule als Mittel des Vaterschaftsausschlusses mit den Blutgruppen vergleichen, so müssen wir vor allem die empirischen Befunde betrachten. Parallel zu der Feststellung (2), daß zwei Eltern, denen ein bestimmtes Blutgruppenantigen fehlt, kein Kind haben, das dieses Antigen besitzt, behauptet die Wirbelsäulenmethode nach *Kühne*, daß zwei morphologisch definierbare Eltern, denen die kraniale Tendenz fehlt, kein Kind haben, das diese Tendenz besitzt. Diese Behauptung beruht aber, im Gegensatz zu der zahlenmäßig sehr ausgedehnten Sicherung der Blutgruppenbefunde, auf einer außerordentlich geringen Zahl menschlicher Familienuntersuchungen. Wie Professor *Lenz* betont, sind von Dr. *Kühne* nur drei Elternpaare als kaudal \times kaudal diagnostiziert worden. Sie hatten, wenn man je einen Partner der zwei erbgleichen Zwillingspaare unberücksichtigt läßt, zusammen sechs Kinder. Diese Kinder wiesen zwar alle eine kaudale Tendenz auf, aber drei Elternpaare mit zusammen sechs Kindern können offenbar keine empirische Sicherheit gewähren. Es läßt sich zum Beispiel berechnen, daß, wenn es tatsächlich 20 Prozent Ausnahmen von der Regel gäbe, daß kaudale Eltern nur kaudale Kinder haben, der Zufall allein es in mehr als einem Viertel aller Fälle von sechs Kindern zustande bringen würde, daß dennoch keine der Ausnahmen vorkäme. Und wäre die Anzahl der Ausnahmen von der Regel tatsächlich 10 Prozent, so würden sogar in über der Hälfte aller Fälle von sechs Kindern keine Ausnahmen zur Beobachtung gelangen. Eine einzige Probe, die sich auf nur sechs Fälle beschränkt, ist somit nicht in der Lage, eine Aussage allgemeiner Art zu gestatten. Eine Methode, die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zu einem Vaterschaftsausschluß führen soll, muß sich auf sehr zahlreiche Befunde stützen, nicht auf sechs Fälle. (In dieser Betrachtung ist der Gutachter der Ansicht Dr. *Kühnes* gefolgt, nach der die Familie 18 nicht als kaudal \times kaudal zu diagnostizieren ist.)

Die Formulierung einer einfachen Erbtheorie, wie sie für die Blutgruppen möglich war, kann für die Richtungstendenz auf Grund der verfügbaren Familienuntersuchungen keinen Anspruch auf Gültigkeit machen. Die Schwierigkeiten der Untersuchungen haben das Gesamtmaterial außerordentlich klein gehalten. Die Feststellungen, daß Elternpaare mit beiderseits kranialer Tendenz oder mit kranialer Tendenz beim einen Partner und kaudaler Tendenz beim anderen beiderlei Arten von Kindern haben können, ist zwar vereinbar mit der Annahme eines einfachen Allelenpaares *Cr-cr*, und die sechs Kinder der beiderseitig kaudalen Eltern widersprechen dieser Annahme nicht. Aber nur sehr ausgedehnte Reihenuntersuchungen vieler Familien könnten ein genügend umfangreiches Material beitragen, welches eine populationsgenetische Prüfung entscheidend machen könnte. Die genetische Hypothese Dr. Kühnes ist eine mögliche. Die bisher bekannt gewordenen Tatsachen sind mit ihr vereinbar. Aber die Gesamtzahl dieser Tatsachen ist so gering, daß das Ausbleiben eines Widerspruchs weder die Richtigkeit der Hypothese beweist, noch sie wahrscheinlich macht. Ohne eine Vergrößerung der Daten um das Vielfache – wohl zumindest um das zwanzigfache des bisher Vorliegenden – können die menschlichen Familienuntersuchungen keine Grundlage für die Wirbelsäulenmethode nach Dr. Kühne darstellen.

Diese Forderung nach einer außerordentlichen Vergrößerung der zahlenmäßigen Befunde scheint in Anbetracht der notwendigen Arbeit nicht realistisch zu sein. Dies ist offenbar einer der Gründe dafür, daß Herr Dr. Kühne zu Tierversuchen übergegangen ist, um auf diese Weise eine statistisch maßgebende Fülle von Befunden darzubieten. Rein zahlenmäßig ist dies zweifellos gelungen. Wie schon erwähnt, hat Herr Dr. Kühne mitgeteilt, daß unter 961 Nachkommen rein kaudaler Ratten-Elternpaare nicht ein einziger Fall kranialer Tendenz zur Beobachtung kam. Die Einwände der Kritiker der Wirbelsäulenmethode nach Kühne bestehen in den Bedenken, daß erstens die Tierversuche nicht unmittelbar auf menschliche Verhältnisse übertragen werden können, und daß zweitens eine kritische Interpretation der Rattenversuche möglicherweise eine Verneinung der Allgemeingültigkeit der Kreuzungsergebnisse selbst für die Ratte bringen könnte. Was den letzteren Einwand anbetrifft, so ist der Gutachter mit Herrn Professor Lenz der Ansicht, daß es zahlreiche Beweise dafür gibt, daß Kreuzungen zwischen Individuen in gezüchteter Stämme oft einen einfachen Erbgang vermuten las-

sen, während Kreuzungen zwischen genetisch uneinheitlichen Individuen klar eine kompliziertere Erbbedingtheit zur Schau bringen. Solche Fälle sind z. B. von der Fruchtfliege *Drosophila* bekannt und von anderen Organismen. Ein berühmter Fall ist der der Vererbung der Drei- und Vierzehigkeits bei Meerschweinchen nach den Untersuchungen von *Sewall Wright* (Genetics 1934). Während Kreuzungen zwischen hoch in gezüchteten Stämmen sich mit der Annahme eines einzigen Allelenpaars für Drei- und Vierzehigkeit erklären lassen, zeigen Kreuzungen zwischen den erblich heterogenen Nachkommen der ursprünglichen Bastarde, daß zumindestens drei oder vier verschiedene Allelenpaare oder Allelenserien an der Vererbung der Drei- und Vierzehigkeit beteiligt sind.

Es ist möglich, daß die Versuche des Herrn Dr. *Kühne* eine entsprechend komplizierte Erklärungsmöglichkeit ausschließen. Darüber kann aber möglicherweise eine Entscheidung erst gefällt werden, wenn die gesamte Kreuzungsmethodik der wissenschaftlichen Öffentlichkeit vorliegt. Selbst wenn man die von Herrn Dr. *Kühne* mitgeteilten Rattenbefunde an sich für völlig gesichert hält, so kann ihre Interpretation als allgemeingültig nur angenommen werden, wenn die Art der Kreuzungen und die Natur des Ausgangsmaterials die Ausdehnung der genetischen Erklärung auf eine heterogene Rattenpopulation unabweislich macht. Zurzeit ist es den wissenschaftlichen Fachkreisen nicht möglich, sich ein Urteil über den Anwendungsbereich der Theorie des Herrn *Kühne* für eine heterogene Rattenpopulation zu bilden. Damit fällt bereits die Berechtigung der Übertragung der noch ungesicherten Erkenntnisse an Ratten auf einen anderen Organismus, den Menschen.

Aber selbst wenn vielfältige Kreuzungsversuche an Ratten sich allgemeiner wissenschaftlicher Zustimmung dahingehend erfreuen würden, daß die Befunde der Richtungstendenz der Wirbelsäule bei diesem Tier auf einem einzigen Allelenpaar oder einer einzigen Allelenreihe beruhen, so würde dennoch keine Berechtigung vorliegen, eine solche Erklärung ohne weiteres als für ein anderes Tier oder den Menschen gleichfalls gültig anzunehmen. Die speziellen Erkenntnisse an einer Art können höchstens als Anregung dazu dienen, nachzuforschen, ob sie auch für eine andere Art Gültigkeit haben. Der Gutachter, der selbst sowohl auf dem Gebiet der experimentellen Tiergenetik als auf dem der Humangenetik forschend und lehrend arbeitet, teilt selbstverständlich die Überzeugung des Herrn Dr. *Kühne*, daß die fundamentale Art der Übertragung der Gene in

den Chromosomen der Zellkerne und die fundamentale Wirkungsweise der Gene im wesentlichen dieselben sind bei Mensch und Tier und darüber hinaus bei noch anderen Organismen. Der Gutachter ist sich jedoch bewußt, daß selbst Individuen der gleichen Art äußerst häufig ihre weitgehende Ähnlichkeit dem Wirken verschiedener Gene verdanken. Eine solche häufige Heterogenie identisch erscheinender Formbildungen ist eine experimentell aufs sicherste begründete Erkenntnis der Erblehre. Geht man von einer Art zur anderen, so gibt es Beweise dafür, daß fast gleichartige normale Formbildungen, wie z.B. das komplizierte ununterscheidbare Borstenmuster auf dem Rücken der Fliegenarten *Drosophila melanogaster* und *Drosophila simulans* doch durch ganz verschiedenartige Gen-Kombinationen zustande kommt. Hier liegt ein Gebiet der morphogenetisch orientierten Erblehre vor, auf dem noch vieles zu erforschen ist. Herr Dr. Kühne schreibt (S. 135, Stellungnahme vom 20. April 1952), daß «die vergleichend-anatomischen, ontogenetischen und entwicklungs-mechanischen Forschungsergebnisse am Menschen und höheren Wirbeltieren verschiedener Klassen und Ordnungen keine Veranlassung oder Berechtigung ergeben, bei diesen verschiedenen Lebewesen für die auf *gleichen* biologischen Grundprinzipien frühesten ontogenetischer Entwicklungsvorgänge und ihrer morphologischen Enderscheinung («Richtungstendenz») kausal verschiedene Faktoren anzunehmen» (Stellungnahme vom 20. April 1952).

Diese Auffassung eines hervorragenden Fachmannes erfordert Beachtung und Nachdenken. Sie stellt aber nur eine von mehreren Ansichten dar auf einem Gebiete, auf dem sicherlich noch keine endgültige Klarheit vorliegt. Es muß daher bei dem jetzigen Stande des Wissens eindringlich betont werden, daß die Übertragung der an Ratten gefundenen Regelmäßigkeiten auf menschliche Verhältnisse ein starkes Element des Zweifels enthält, das einen «Vaterschaftsausschluß mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit» unmöglich macht.

Es ist aus dem Ergebnis der vorliegenden Analyse ersichtlich, daß der Einwand zu (a) gegen die Wirbelsäulenmethode, der sich gegen die Zuverlässigkeit der Diagnose der Richtungstendenz ausspricht, zurzeit relativ unbedeutend ist. Wäre er berechtigt, so würde er natürlich der Methode den Boden entziehen. Ist er aber unberechtigt, so ändert dies doch nichts an dem Urteil, daß weder der Umfang der Familienuntersuchungen, noch die Versuche an Ratten,

geeignet sind, die Wirbelsäulenmethode nach Kühne hinreichend zu begründen, um einen Vaterschaftsausschluß mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zu gewährleisten.

VI. Beantwortung des Beweisthemas

Es folgt aus dem allgemeinen Schlußes des Gutachtens, daß die spezielle Frage des Gerichts «ob der Beklagte X auf Grund der vorliegenden Wirbelsäulgutachten des Herrn Professor *Diethelm* und des Herrn Professor Dr. med. K. Kühne mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit als Erzeuger des Klägers ausgeschlossen werden kann» mit einem Nein beantwortet werden muß.

Zusammenfassung

Auf Grund von Kühnes Studien über die erblich bedingten Richtungsvariationen der menschlichen Wirbelsäule wird untersucht, ob in Fällen von bestrittener Vaterschaft dieses Charakteristikum einen Vaterschaftsausschluß zuläßt. Nach Kühne ist ein Allelenpaar – oder möglicherweise eine abgestufte Allelenreihe – eines einzigen Genes für die Richtungstendenz bestimmend. Der Autor diskutiert die dieser Hypothese zugrundeliegenden Untersuchungen und kommt zum Schluß, daß die bisherigen Beobachtungen die Theorie zwar nicht widerlegen, das Untersuchungsmaterial aber noch nicht umfangreich genug ist, um einen Vaterschaftsausschluß mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zu gewährleisten.

Summary

With reference to a case of disputed paternity the author examines the theory of Kühne regarding the hereditary anatomical variations of the human vertebral column. According to Kühne the vertebral variations are dependent upon a pair—or possibly a series—of allelic genes. The investigations on which this hypothesis is founded are reviewed. It is concluded that although the present data do not contradict the theory, the investigations are as yet too limited to be used for exclusion of paternity with a probability bordering on certainty.

Résumé

L'auteur, sur la base des recherches de *Kühne* sur les variations héréditaires de la colonne vertébrale de l'homme, étudie la possibilité d'utiliser ces caractéristiques dans les recherches de paternité. Selon *Kühne*, une seule paire de gènes (ou peut-être une série de gènes allèles multiples) peut provoquer de telles variations. Après avoir analysé les examens sur lesquels reposent les hypothèses de *Kühne*, l'auteur conclut qu'il est vrai qu'aucune observation n'a jusqu'ici contredit la théorie, mais que, cependant, les observations dont on dispose sont trop peu nombreuses pour assurer l'exclusion de la paternité avec une probabilité s'approchant de la certitude.

LITERATUR

Bickenbach, W.: Klin. Wschr. 24/25, 406, 1947. — *Kühne, K.*: Z. Morph. Anthropol. 30, 1, 1931; 35, 1, 1936; Lehrbuch der gerichtlichen Medizin (A. Ponsold Edit.) 1950, p. 392—404. — *Lenz, F.*: Z. Morph. Anthropol. 43, 9, 1951. — *Wright, S.*: Genetics 19, 537, 1934.

Adresse des Autors: Professor C. Stern, Department of Zoology, University of California, Berkeley 4, Calif. (USA).

TUBERKULOSE UND KREBS BEI ZWILLINGEN

*Ergebnisse aus zwei Forschungen durch 20 Jahre
an auslesefreien Zwillingsserien*

Von OTMAR FRHR. VON VERSCHUER

Direktor des Instituts für Humangenetik der Universität Münster/W.

Die Frage der Erblichkeit ist bei der Tuberkulose und bei dem Krebs lange Zeit heiß umstritten gewesen: Die einen sehen diese beiden häufigen Krankheiten als vorwiegend erbbedingt, die anderen als vorwiegend umweltbedingt an. Die Zwillingsforschung hat diese Frage im Grundsätzlichen entschieden.

Für die *Tuberkulose* ist die Infektionsbereitschaft (*Anfälligkeit*) des Menschen eine allgemeine, doch erkrankt nur ein Teil der Menschen an Tuberkulose, und von diesen stirbt wiederum nur ein Teil an der Krankheit; die *Hinfälligkeit* ist somit sehr verschieden. Die epidemiologischen Erfahrungen, die statistischen Untersuchungen sowie die Familienforschungen haben keine eindeutige Klärung der Frage gebracht, ob und gegebenenfalls inwieweit bei diesem unterschiedlichen Verhalten der Menschen gegenüber der Tuberkulose die erbliche Veranlagung, d.h. die individuelle Konstitution, von Bedeutung ist.

Eine Klärung dieser Frage hat die Zwillingsforschung gebracht. *K. Diehl* und *O. v. Verschuer* haben erstmalig eine Serie von Zwillingspaaren mit tuberkulösen Veränderungen bei einem oder bei beiden Paarlingen untersucht. Seitdem sind ähnliche Untersuchungen in der Schweiz (*Uehlinger* und *Künsch*), in USA (*Kallmann* und *Reisner*) sowie in Argentinien (*Vaccarezza* und *Dutrey*) durchgeführt worden. Sie haben die ersten Befunde bestätigt. Eine Übersicht über diese Forschung gibt Tabelle 1. Sie umfaßt 617 Zwillingspaare. Von den 190 erbgleichen Paaren zeigen 141 (74%) ein gleiches und 49 (26%) ein verschiedenes Tuberkuloseverhalten. Von 427 erb-

verschiedenen Paaren finden sich dagegen 121 (28%) mit gleichem und 306 (72%) mit verschiedenem Tuberkuloseverhalten. Das Ergebnis dieser Forschung ist eindeutig: *Ein wesentlicher Erbeinfluß ist für das Verhalten des Menschen gegenüber der Tuberkulose offenkundig.*

Tabelle 1. Übersicht über die bisher veröffentlichten Serien von tuberkulösen Zwillingen

Jahr	Autor	Anzahl der Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen	Gleiches		Verschiedenes	
			bei EZ	bei ZZ + PZ	bei EZ	bei ZZ + PZ
1936	Diehl und v. Verschuer	205	52mal	31mal	28mal	94mal
1939	Uehlinger und Künsch	46	7mal	2mal	5mal	32mal
1943	Kallmann und Reisner	308	69mal	83mal	9mal	147mal
1944	Vaccarezza und Dutrey	58	13mal	5mal	7mal	33mal
Tuberkulöse Zwillinge, insgesamt:		617	141mal = 74 %	121mal = 28 %	49mal = 26 %	306mal = 72 %

Werden die untersuchten tuberkulösen Zwillinge weiterhin unter Beobachtung gehalten, ist auch eine Aussage im Hinblick auf die Bedeutung der erblichen Veranlagung für den Verlauf und den Ausgang einer einmal aufgetretenen tuberkulösen Erkrankung möglich. Eine solche Nachuntersuchung ist durch H. Mitschrich an der Serie von tuberkulösen Zwillingen von K. Diehl und O. v. Verschuer vorgenommen worden. Seine Monographie¹ enthält die Krankengeschichten von 118 der damaligen 239 Zwillingspaare. Seit der Ersterkrankung dieser Zwillinge sind mindestens 20 Jahre, meist eine noch längere Zeit vergangen. Das unterschiedliche Tuberkuloseverhalten zwischen ein- und zweieiüigen Zwillingen hat sich bei weiterer Beobachtung der Zwillingspaare nicht verändert, es tritt allenfalls noch deutlicher in Erscheinung. Auf Tabelle 2 sind die Ergebnisse dieser Nachuntersuchung übersichtlich zusammengestellt. Die Zwillingspaare, erbverschiedene und erbgleiche jeweils getrennt, wurden zunächst in die beiden großen Gruppen: 1. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen nur bei einem Paarling und 2. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen bei beiden

¹ Mitschrich, H.: *Zwillingstuberkulose III. Nachuntersuchung nach 20 Jahren an der Serie tuberkulöser Zwillinge von K. Diehl und O. v. Verschuer. Mit 18 Abbildungen und 13 Tabellen.* (Verlag Gustav Fischer, Stuttgart, 1956.)

Paarlingen getrennt. Bei der letzteren Gruppe wurde in Anlehnung an die frühere Bearbeitung von Diehl und v. Verschuer eine Aufteilung in a) Tuberkulose-Frühformen und b) Tuberkulose-Spätformen vorgenommen. Ausgang für diese Gruppeneinteilung war der Befund des Jahres 1935. Die Tabelle gibt in der ersten Spalte die Anzahl der Zwillingspaare für jede dieser Gruppen an. Die folgenden Spalten berichten über den Ausgang der Tuberkulose und zwar jeweils getrennt für 1. den früher kranken bzw. schwerer kranken Paarling und 2. den früher gesunden bzw. leichter kranken Paarling. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, wie häufig die Tuberkulose zum Tode geführt hat, bei der Nachuntersuchung noch fortdauerte oder in Ausheilung übergegangen ist. Die geringe Besetzung der mittleren Spalte (noch tuberkulosekrank) beweist, daß die damaligen tuberkulösen Erkrankungen weitgehend zum Abschluß gekommen sind.

Tabelle 2

Befund 1935	Anzahl der Paare	Befund bei der Nachuntersuchung			Befund bei der Nachuntersuchung		
		Der früher kranke bzw. schwerer kranke Paarling ist		Der früher gesunde bzw. leichter kranke Paarling ist			
		an Tbc †	noch tbc- krank	tbc- gesund	an Tbc †	noch tbc- krank	tbc- gesund
I. Tuberkulose nur bei <i>einem</i> Paarling							
1. Erbverschiedene Paare	34	19	5	10	1	—	33
2. Erbgleiche Paare	11	1	1	9	1	—	10
II. Tuberkulose bei <i>beiden</i> Paarlingen							
a) Tuberkulose- Frühformen							
1. Erbverschiedene Paare	10	—	1	9	—	—	10
2. Erbgleiche Paare	14	2	—	12	—	—	14
b) Tuberkulose- Spätformen							
1. Erbverschiedene Paare	18	14	—	4	—	1	17
2. Erbgleiche Paare	15	10	1	4	4	1	10

Was nun zunächst die Gruppe der Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen nur bei *einem* Paarling (tuberkulosediskordante Paare) betrifft, so zeigt sich ein eindrucksvoller Unterschied zwischen ein- und zweieligen Zwillingen: Während bei den 34 erbver-

schiedenen Paaren 19mal der kranke Paarling an Tuberkulose gestorben ist, trat solch ein Ereignis bei den 11 erbgleichen Paaren nur einmal auf. In diesem einen Fall von eineiigen Zwillingen erkrankte jedoch auch der andere Paarling, und beide Paarlinge sind an Tuberkulose gestorben. Der einzige Fall der 34 zweieiigen Paare, bei welchen der früher gesunde Paarling in der Zwischenzeit an Tuberkulose gestorben ist, betrifft jedoch ein Paar, bei welchem der damals kranke Paarling wieder gesund geworden ist, so daß bei den erbverschiedenen Paaren in keinem Fall ein Nachzichen des anderen Paarlings in den Tuberkulosetod des einen festgestellt werden kann. Besonders auffällig ist auch das häufige Gesundwerden der erkrankten Zwillinge bei den tuberkulosediskordanten erbgleichen Paaren. Wie schon früher *Diehl* und *v. Verschuer* festgestellt haben, ist das dauernde Gesundbleiben des einen Paarlings von EZ ein Indizium für eine relativ gute Resistenz gegenüber der Tuberkulose; ihr zufolge überwindet der erkrankte Paarling häufig seine Krankheit.

Über die Tuberkulose-Frühformen ist lediglich zu sagen, daß sowohl bei den eineiigen wie bei den zweieiigen Paaren nach Ausheilung der kindlichen Tuberkulose meist keine erneute tuberkulöse Erkrankung mehr erfolgt.

Ein deutlicher Unterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen zeigt sich wieder bei den Zwillingspaaren mit Tuberkulose-Spätformen bei *beiden* Paarlingen: Während bei den 18 erbverschiedenen Zwillingspaaren dieser Gruppe keinmal der leichter kranke Paarling seinem an Tuberkulose verstorbenen Zwillingsbruder oder Zwillingschwester im Tode gefolgt ist, hat bei den 10 eineiigen Paaren, bei welchen der schwerer kranke Paarling seinem Leiden erlegen ist, 4mal das gleiche Schicksal auch den ursprünglich leichter erkrankten Paarling ereilt. Insgesamt trat bei der Gesamtzwillingsgruppe der Tuberkulosetod beider Paarlinge bei 8 eineiigen Zwillingspaaren ein. Die durchschnittliche Differenz des Todesalters dieser 8 Paare war 8 Jahre, 9 Monate, d.h.: neben einigen Paaren mit rasch hintereinander erfolgtem Tuberkulosetod finden sich andere mit erheblicher zeitlicher Differenz (bis zu 18 Jahren), die z.T. auch mit einem großen Unterschied im ersten Auftreten der Erkrankung zusammenhängt.

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß unter den Zwillingspaaren mit tuberkulösen Veränderungen bei *beiden* Paarlingen der Tuberkulosetod beider Paarlinge nur bei den erbgleichen Paaren (5mal),

keinmal bei den erbverschiedenen Paaren eingetreten ist. Daß der Tod des einen Paarlings von eineiigen Paaren nicht unbedingt den Tod des anderen nach sich ziehen muß, erkennen wir aus der Tatsache, daß bei 6 eineiigen Paaren – trotz des Todes des einen Paarlings – der andere seine Tuberkulose überwunden hat.

Tabelle 3. Ausgang der Tuberkulose in Tod oder Gesundung bei EZ und ZZ (Befund bei der Nachuntersuchung)

	1. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen bei <i>beiden</i> Paarlingen (ohne Tuberkulose-Fruhformen)					2. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen bei <i>einem</i> Paarling		
	a) Beide Paarlinge †	b) Ein Paarling †, der andere krank	c) Ein Paarling †, der andere klinisch gesund	d) Ein Paarling krank, der andere klinisch gesund	e) Beide Paarlinge klinisch gesund	a) Der Paarling †	b) Der Paarling noch krank	c) Der Paarling klinisch gesund
Erbgleiche Paare	5	—	6	1	8	—	1	5
Erbverschiedene Paare	—	1	16	—	4	17	3	11

Bei den zweieiigen Zwillingen mit tuberkulösen Veränderungen bei beiden Paarlingen ist der Tod des einen und das Gesundwerden des anderen der Regelfall (bei 16 unter 21 Paaren eingetreten).

Unter den Zwillingspaaren mit tuberkulösen Veränderungen nur bei *einem* Paarling fällt besonders auf, daß der Tuberkulosetod des erkrankten Paarlings unter den eineiigen Zwillingen keinmal, unter den zweieiigen Zwillingen dagegen 17mal eingetreten ist.

Soviel über die Ergebnisse der Zwillingsforschung bei der Tuberkulose. Vergleichen wir damit die Befunde beim Krebs.

Unter der Vielzahl bösartiger Tumoren gibt es nur einige Sonderformen, die durch ein einzelnes Gen hauptsächlich bedingt sind, und deren familiäres Auftreten dann auch im Erbgang erkannt werden kann. Die häufigsten Krebsarten hingegen zeigen keinen einfachen Erbgang. Ihr familiäres Auftreten könnte auch aus der Häufigkeit des Merkmals erklärt werden. Immerhin gibt es statistische Ergebnisse der Familienforschung, die eine Stütze für die Annahme eines Erbinflusses bei der Entstehung des Krebses geben könnten. Die entscheidende Antwort auf die Frage der Erblichkeit des Krebses kann deshalb nur von der Zwillingsforschung erwartet werden.

Aus dieser Erkenntnis heraus wurde eine Forschung unter-

nommen, die nunmehr zum Abschluß gelangt ist¹, und deren Ergebnisse hier kurz mitgeteilt seien. Aus einer Gesamtzahl von rund 17 000 Patienten, die in den Jahren 1933 bis 1938 in deutschen Krankenhäusern wegen Krebs behandelt worden waren, wurden durch Rückfragen bei den Standes- und Pfarrämtern 194 Zwillingssprobanden ermittelt. Davon konnten nur diejenigen Zwillinge zur Forschung herangezogen werden, deren Partner nicht vorzeitig gestorben waren.

Die an Krebs erkrankten Probanden und ihre Zwillingsspartner wurden durch meinen Mitarbeiter Kober in den Jahren 1938 und 1950 je einmal persönlich untersucht (soweit sie bei der zweiten Untersuchung noch erreichbar waren). Einen Überblick über die Forschung gibt Tabelle 4.

Tabelle 4. Zwillinge mit Krebs (v. Verschuer und Kober)

	Eineiige Zwillinge				Zweieiige Zwillinge			
	n	kk	kd	d	n	kk	kd	d
1940	23	2	—	21	56	1	6	49
1956	26	3	—	23(20)	64	2	10	52(42)
Konkordanz :								
Diskordanz =	3	:	20					12 : 42

Erläuterung: n = Anzahl der Zwillingspaare, kk = konkordant bezüglich Art und Lokalisation des Krebses, kd = konkordant bezüglich Art, diskonkordant bezüglich Lokalisation des Krebses, d = diskordant bezüglich Krebs. Zahlen in Klammern = Anzahl der Paare, bei welchen der krebsfreie Partner den Probanden überlebt hat.

In der ersten Reihe der Tabelle sind die Befunde nach der vorläufigen Mitteilung aus dem Jahre 1940 wiedergegeben. Die zweite Reihe gibt den Befund nach den heute abgeschlossenen Untersuchungen an. Daß die Anzahl der Paare etwas größer geworden ist, hängt damit zusammen, daß über einige Paare erst in der Zwischenzeit die abschließenden und für die Forschung verwertbaren Befunde gewonnen werden konnten. Die Tabelle gibt folgenden wichtigen Befund:

Von 23 *eineiigen Paaren* waren 1940 zwei Paare konkordant, 21 diskordant. Bis 1956 ist von den 21 diskordanten Paaren nur ein Paar

¹ O. Frhr. v. Verschuer und E. Kober: «Die Frage der erblichen Disposition zum Krebs. Ergebnis einer Forschung durch 20 Jahre an einer auslesefreien Zwillingsserie».

Abhandlungen der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz. Jahrgang 1956. Verlag Steiner, Wiesbaden.

konkordant geworden, die übrigen 20 Paare blieben diskordant. Bei den 3 konkordanten EZ-Paaren sind beide Paarlinge an Magenkrebss erkrankt bzw. verstorben. Bei 18 EZ-Paaren anderer Krebslokali sation fand sich kein konkordanter Fall.

Von 54 zweieiigen Paaren sind 12 bezüglich des Auftretens eines Krebses konkordant, 42 Paare sind diskordant. 1940 waren erst 7 zweieiige Paare konkordant. Unter den 12 konkordanten Paaren finden sich nur zwei, die auch in der Lokalisation des Krebses übereinstimmen (je einmal Magenkrebss und Brustkrebs); bei 10 krebskonkordanten zweieiigen Paaren ist die Lokalisation des Krebses eine ganz verschiedene.

Stellen wir unsere Zwillingssbeobachtungen mit den anderen Zwillingsserien aus der Literatur nach dem heutigen Stand zusammen:

Tabelle 5. Alle Zwillingsserien mit Krebs (Stand von 1956)

	Eineiige Zwillinge				Zweieiige Zwillinge			
	n	kk	kd	d	n	kk	kd	d
	120	20	5	95	287	7	37	243
Konkordanz: Diskordanz =	25	:	95		44	:	243	
in Prozent =	21	:	79		15	:	85	

Es haben dabei nur Serienbeobachtungen Verwertung gefunden. Die statistische Zusammenfassung von Einzelbeobachtungen führt zu keinen zuverlässigen Ergebnissen. Bei einigen Serien der Literatur sind konkordante eineiige Zwillinge wahrscheinlich häufiger erfaßt worden. Es dürfte deshalb der wirkliche Unterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen noch kleiner sein als aus der Tabelle hervorgeht. Es besteht somit *kein Unterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen, wenn man lediglich die Häufigkeit des Auftretens des Krebses als solchen berücksichtigt.*

Trennt man die konkordanten Paare in kk = derselbe Krebs bei beiden Paarlingen, und kd = Krebs verschiedener Lokalisation bei den Paarlingen, so ist das *Verhältnis von kk zu kd*

$$\begin{array}{lcl} \text{bei den EZ} & = 20 : 5 \\ \text{bei den ZZ + PZ} & = 7 : 37 \end{array}$$

Der Erbeinfluß zeigt sich also deutlich in bezug auf die Lokalisation des Krebses (also nicht in bezug auf die Erkrankung selbst).

Die einzelnen Krebsformen verhalten sich wahrscheinlich verschieden. Die bisher vorliegenden Zwillingsbeobachtungen erlauben eine getrennte Untersuchung für Magenkrebss, Brustkrebs und Gebärmutterkrebs, die übrigen Krebsformen sind hier zahlenmäßig noch zu schwach vertreten. Für den Magenkrebss ist die Konkordanz bei den ein- und zweieiigen Zwillingen am höchsten, bei den ersten wahrscheinlich höher als bei den letzteren. Somit ist für diese Krebsform ein Erbeinfluß erkennbar. Beim Brustkrebs und ebenso beim Gebärmutterkrebs ist in den bisherigen Zwillingsserien unter 18 bzw. 16 EZ-Paaren nur je ein Fall von Konkordanz aufgetreten (Tabelle 6); ein Unterschied zwischen EZ und ZZ ist nicht erkennbar. Somit ergeben die bisherigen Zwillingsbefunde für diese Krebsformen keinen Anhalt für die Annahme eines Erbeinflusses.

Tabelle 6. Einzelne Krebsformen (nur die Zwillingsserien von v. Verschuer und Kober, Habs, Busk, Clemmesen und Nielsen)

	Eineiige Zwillinge				Zweieiige Zwillinge			
	n	kk	kd	d	n	kk	kd	d
Magenkrebs	11	3	1	7	24	1	6	17
Brustkrebs	18	1	—	17	37	1	4	32
Gebärmutterkrebs	16	1	—	15	21	—	4	17

Um die Ergebnisse der Zwillingsforschung bei der Tuberkulose und beim Krebs vergleichsweise zu würdigen, bedarf es noch einer allgemeinen Bemerkung. Vorwiegende Erbbedingtheit eines Merkmals ist in der Regel dann anzunehmen, wenn die Konkordanz bei den zweieiigen Zwillingspaaren deutlich kleiner als bei den eineiigen ist. Vorwiegende Umweltbedingtheit eines Merkmals ist in der Regel dann anzunehmen, wenn der Konkordanzgrad bei den eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren gleich ist. Die absolute Höhe der jeweiligen Konkordanzwerte hängt von verschiedenen Faktoren ab und ist für die Frage Erbe-Umwelt nicht entscheidend. Bei einem großen Unterschied in der Konkordanzhäufigkeit von ein- und zweieiigen Zwillingen ist die Erbbedingtheit des betreffenden Merkmals eine spezifische. Unspezifische erblich-konstitutionelle Organ- und Lokaldispositionen bewirken noch keinen merklichen Konkordanzunterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen.

Von einer spezifischen Erbveranlagung sprechen wir dann, wenn ein enger Kausalzusammenhang zwischen einer bestimmten Erb-

anlage (oder auch mehreren Erbanlagen) und einer bestimmten Eigenschaft besteht. Eine *unspezifische Erbveranlagung* (zu einer Krankheit z. B.) liegt dann vor, wenn die hauptsächliche Ursache eine nichterbliche ist, der Erbveranlagung aber doch insofern eine Bedeutung zukommt, als die Antwort des Körpers auf die äußere Krankheitsursache je nach der Gesamtkonstitution oder nach Teil-(Organ-)konstitutionen verschieden ist. Eine unspezifische Erbveranlagung kann auch bei spezifisch erbbedingten Krankheiten von mitwirkender Bedeutung sein. Wir sprechen dann von Haupt- und Nebengenen.

Nach diesen allgemeinen Grundsätzen der Zwillingsmethode ist aus den beiden hier kurz referierten Zwillingsforschungen zu folgern: *Für die Tuberkulose ist die Erblichkeit offenbar als spezifisch, für den Krebs als unspezifisch anzusehen.* Gewiß ist der Tuberkelbazillus die notwendige Voraussetzung für die Entstehung der Tuberkulose, daneben ist aber eine spezifische Tuberkulosedisposition bzw. -resistenz von wesentlich mitwirkender Bedeutung. Hinzu treten die vielfältigen modifizierenden Einflüsse von seiten der Infektion, des Milieus und der Konstitution. Es ist aber wichtig, zu erkennen, daß die für die Tuberkulose bekannten konstitutionellen Faktoren (reizbare Konstitution, Habitus asthenicus, Organ- und Lokaldispositionen, innersekretorische Veränderungen, Krankheiten wie Diabetes und Schizophrenie) *Modifikationsfaktoren* sind und nicht das eigentliche Wesen der erbbedingten Tuberkulosedisposition bzw. -resistenz darstellen. Die Erforschung dieses letzteren Problems ist nur auf experimentellem Wege möglich.

Ganz anders sind die Ergebnisse der Zwillingsforschung beim Krebs: Für den Krebs im allgemeinen kann eine *spezifische Erbdisposition* nicht angenommen werden. Eine solche kommt nur für einige seltene Krebsarten in Frage. Bei einem Teil der Krebse – z.B. für den Magenkrebs (chronische Gastritis) – ist eine *unspezifische Erbdisposition* von mitwirkender Bedeutung. Bei einem anderen Teil der Krebserkrankungen – vielleicht Brustkrebs und Gebärmutterkrebs – ist die *Erbveranlagung wahrscheinlich ohne Bedeutung*.

Die Zwillingsforschung hat somit die Frage nach der Bedeutung von Erbanlage und Umwelt für die Entstehung von Tuberkulose und Krebs beim Menschen im grundsätzlichen geklärt. Eine Fülle neuer Probleme taucht auf, die es durch weitere Forschung zu lösen gilt.

Zusammenfassung

Die Nachuntersuchung nach 20 Jahren an einer Serie von tuberkulösen Zwillingen sowie die Beobachtung an einer Serie von Krebszwillingen durch 20 Jahre hindurch beweisen die vorzüglichen methodischen Möglichkeiten der Zwillingsforschung. Nach den bisher vorliegenden Zwillingsbeobachtungen sind bei der Tuberkulose $\frac{3}{4}$ der eineiigen und nur $\frac{1}{4}$ der zweieiigen Zwillinge konkordant, bei dem Krebs hingegen ist bezüglich des Auftretens eines Krebses kein sicherer Unterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen feststellbar, nur in bezug auf die Lokalisation sind die eineiigen Zwillinge deutlich ähnlicher als die zweieiigen. Für die Tuberkulose ergeben die Zwillingsbefunde eine spezifische Erbdisposition, für den Krebs nur eine unspezifische Erbdisposition. Bei einem Teil der Krebserkrankungen ist die Erbveranlagung wahrscheinlich ohne Bedeutung.

Summary

Twenty years' follow-up of one series of twins suffering from tuberculosis and one series with malignant growths confirms the excellent methodological possibilities of twin research. So far, the results in the tuberculosis series have shown concordance in 74 per cent of the monozygotic, but only in 28 per cent of the dizygotic twins. In the cancer series no difference was found between monozygotic and dizygotic twins as far as the occurrence of malignancy is concerned, whereas the site of the tumour is much more alike in monozygotic than in dizygotic twins. The investigations suggest a specific hereditary predisposition in tuberculosis, while in cancer the hereditary predisposition is non-specific. In some types of malignancy the hereditary predisposition is probably of no importance.

Résumé

Un examen complémentaire fait 20 ans plus tard sur une série de jumeaux avec tuberculose et sur une autre série avec cancer confirme les grandes possibilités méthodologiques des études sur les jumeaux. Les résultats auxquels on est arrivé jusqu'ici démontrent que, lorsqu'il s'agit de tuberculose, la concordance est de 74% chez les jumeaux univitellins et de 28% seulement chez les jumeaux bivitellins. Pour le cancer, il n'y a pas de différence certaine entre les jumeaux univitellins et bivitellins en ce qui concerne la mani-

festation de la tumeur; en revanche, lorsqu'il s'agit du caractère de la tumeur, la ressemblance est plus accentuée chez les jumeaux univitellins que chez les jumeaux bivitellins. Les examens semblent donc souligner qu'il existe une disposition héréditaire spécifique pour la tuberculose, tandis que, pour le cancer, la disposition héréditaire n'est pas spécifique. Pour certaines formes de tumeurs, il est fort probable que la disposition héréditaire ne joue aucun rôle.

Adresse des Autors: Prof. Dr. O. Frhr. von Verschuer,
Institut für Humangenetik der Universität,
Münster/Westf. (Deutschland).

Waardenburg, P. J.: Acta genet. 6, 113-121, 1956

From the Anthropogenetical Department of the Netherlands Institute for Preventive Medicine, Leyden

INTERMARRIAGES OF HEREDITARILY DEAF MUTE AND OF HEREDITARILY BLIND PEOPLE, MARRIAGE COUNSELLING AND THE QUESTION OF STERILIZATION¹

By P. J. WAARDENBURG

Last year I was consulted by the parents of a congenitally deaf mute 27-year-old woman, who had met a deaf mute young man at their club and wanted to marry him. In both cases heredity played a role. The young woman is the eldest of 3 children. The brother next to her in age is normal, but the younger brother is also congenitally deaf mute. The parents are normal and not related. The grandparents on the father's side are not very closely related.

The young man has 2 elder brothers, one of whom was an inmate of a psychiatric asylum, one normal elder sister and one

¹ In honour of the 60th birthday of Professor Tage Kemp and in acknowledgement of the important work done by him in promoting the study of anthropogenetics.

normal younger brother. He is the only one congenitally deaf mute and his parents, who have normal hearing, are not related. But of his father's second marriage with a first cousin of his first wife, 3 out of his 5 sons are congenitally deaf mute and 2 daughters have normal hearing. It is therefore highly probable that the three parents possessed the gene for deaf mutism in a heterozygotic form.

In spite of this hereditary tendency to deaf mutism on both sides, I had no objection to this marriage, on one condition, which I will mention presently. For I saw that the young woman suffered from *Usher's syndrome*, which means that she was suffering not only from deaf mutism but from dystrophia retinæ pigmentosa as well. The latter disease had not yet greatly advanced. She could at least still manage lip-reading and even went out after dark without an escort. She was better off than her younger brother, who did not venture out into the streets by himself.

From my own experience and from the data of the literature, I reached the conclusion that the *Usher* syndrome as well as the sporadic deaf mutism is inherited recessive-autosomally, but that both anomalies develop from different genes. In the families with *Usher* syndrome it occurs by way of exception that only one of these two anomalies is found with a member of the family, but this is more often seen with polyphenic syndromes and should not be taken as a proof that the *Usher* syndrome is the result of an accidental combination of sporadic deaf mutism with dystrophia retinæ pigmentosa. There are also some clinical differences between the types.

In the family of the young man were no eye diseases, not even in the deaf mute persons, who in this case showed more the character of the sporadic type. My consent to this marriage was influenced therefore by a similar case described by *Lindenow* [1945, pedigree no. 55]. In a family where the parents and four children had normal hearing, there were three sisters with *Usher* syndrome. The grandparents on the father's side were first cousins. The 3 deaf mute daughters had a swaying gait in the dark as a symptom of altered vestibular function. The eldest daughter with *Usher* syndrome married a man with sporadic deafmutism, who had 3 other deaf mute sisters and one normal brother and whose parents were first cousins. From this marriage was born a daughter with normal hearing, proving that the genes were not identical.

I told the parents that we may expect that the children will

be phenotypically normal, but that they will be carriers of the genes for both anomalies and that they will have to be strongly advised not to marry in future any blood relations neither on the father's nor on the mother's side.

That there exist different types of recessive deafmutism has been rendered highly plausible by pedigrees of *Mühlmann* [1930], *Csorsz* and *Tokay* [1934], *Hopkins* and *Guilder* [1949] and *Lehmann* [1950], in each of which two deaf mute parents, with deafmutism in the family, had children with normal hearing. In a case of *Grohmann's* [1939] two of such parents had a normal daughter, but here we cannot exclude the possibility that one of the partners inherited the deafmutism in an irregularly dominant way. This resembles a case of my own [1951 pedigree no. 6], where a woman, suffering from my syndrome (= hyperplasia of the nose root, blepharophimosis, heterochromia iridum, white hairlock and deafmutism), in a marriage with a person with recessive sporadic deafmutism had a normal son. It is important to know that in my syndrome with irregular dominance a person showing one or more of the symptoms has a chance of one in ten that one of his children will be a deaf mute.

Occasionally complications may also arise from the fact that progressive labyrinthine deafness of later age may happen to break out at a very early age and so be followed by mutism. *E. Müller* [1936] described a family stock in which once such a person married a recessive (or non-hereditary) type and had 5 children; one of these siblings was normal, the others were deafmutes.

Leaving the dominant types aside for the present, we are in any case sure that the population as regards recessive deafmutism is heterogeneous and that the genes that are to be distinguished occur in various frequencies.

I also know a peasant family where the parents and the other relations are normal, where curiously all the 5 children are deaf mute and 4 imbecile and one mental defective as well, for which again a separate gene is responsible.

It is clear that, if these are the facts, only doctors having had a training in genetics can make the correct marriage prognosis and it would be highly desirable that greater care be taken in the institutes to minimise the possibility of persons of the same hereditary type becoming too closely acquainted on account of the biological consequences. We can go even further and also from a social point

of view pity normal children possessing parents both being deafmute or blind, which also holds good for non-hereditary cases.

In the Netherlands blind people are less inclined to intermarry than deaf mutes are. This may be the case everywhere and may be accounted for by the greater helplessness (especially in the past) and the absence of the most important sense to stimulate the attraction. A marriage between blind persons occasionally takes place at a comparatively late age.

Here again the same holds true for intermarriage of blinds. If the two marriage partners are both non-hereditarily blind or one of them recessively and the other non-hereditarily blind, there are no dangers to be feared for future children. In cases where one of the partners has very poor eyesight or is blind owing to an autosomal-dominant or an X-chromosomal anomaly, the marriage should be considered undesirably, and at any rate—if it takes place—there should be only few children. The marriage counsellor ought to know that different modes of inheritance exist in optic atrophy, microphthalmus, dystrophia retinae pigmentosa, foveal dystrophy, cornea opacities, aniridia and glaucoma, and that the prognosis much depends upon the knowledge of the way of inheritance in a special case. Children may have normal eyesight when both parents are blind owing to a heterogeneous recessive anomaly. Recessive are in this connection *congenital* affections such as cryptophthalmos, anophthalmos, complicated microphthalmos, hydrocephalus, optic atrophy, optic aplasia, corneal dystrophies and *acquired* disturbances, such as macular corneal dystrophy, complicated optic atrophy of *Behr*, dystrophia retinae pigmentosa and allied diseases, etc. I was once consulted in a case concerning the marriage of a person blind as a result of the very rare optic aplasia and a partner blind as a result of the recessive type of d.r. pigmentosa, and another time by a male blind through d.r. pigmentosa, the first in his family born from non-consanguineous parents, who wanted to marry a female blind through hydrocephalus. In the first case I had no objection regarding the health of future children, but in the second case a decision was impossible, because the man with d.r. pigmentosa could as well be the first carrier of a dominant or of an X-chromosomal mutation.

Of the above mentioned affections, the corneal dystrophies only are sometimes susceptible of operative therapy. I have not included cataracts and other affections which can be cured.

Dominant transmission of defects leading to total blindness in youth is very rare. Complicated microphthalmus, retinoblastoma, or juvenile glaucoma may be mentioned. In the majority of cases the blindness is only partial, as in aniridia, macular coloboma, progressive foveal dystrophy or partial optic atrophy, or the affection is an ugly malformation such as ophthalmoplegia, which does not produce blindness, or dysostosis craniofacialis which in some cases only leads to blindness through optic atrophy.

The X-chromosomal affections leading to blindness are only represented by microphthalmus with facultative mental debility, hypoplasia of the iris stroma with secondary glaucoma, a serious type of d.r. pigmentosa, chorioioderemia, pseudoglioma (dysplasia retinae) and ablatio retinae atypica cystica (Sorsby et al. [1951], Jager [1951, 1953]). In the case of Leber's optic atrophy, whose mode of transmission is still not clear, the marriage of children, including daughters of affected males, in distinction from sisters of these males, may be tolerated without danger for their offspring.

I shall conclude this paper with the discussion of an Amsterdam family, with regard to which various questions arise. A blind typist had married a blind piano tuner. Their first child, a son, was born on December 5, 1954. He looked a quiet healthy little fellow. The mother had undergone an enucleation of both eyes in her youth because of retinoblastoma. She was the only daughter of the second marriage of her mother, who in her turn had also lost both eyes through retinoblastoma. This woman was one of 9 siblings and was the first person to suffer from this disease. Of her first marriage had been born 2 sons, the younger of whom had also been enucleated at both eyes in his early youth. This blind man married a blind woman suffering from hydrocephalus, the only affected person in her family. We now return to the family who sought my advice. The father of the child mentioned was congenitally blind, as were two of his brothers. None of these three have ever been able to see. Of the 2 brothers one was moreover a mental defective and the other an imbecile. The parents and 3 other siblings were normal. It was no simple matter to form the diagnosis of the cause of the blindness in this family. I could only examine the father of the child and found that, although there were some slight eye defects (keratoglobus), it was impossible that these had caused the blindness. On my advice the parents at once went to the Academic Eye Clinic at Amsterdam, where Prof. Hagedoorn presently discovered

a small tumour in both eyes. Ray treatment was given, with radium for one eye, with roentgen for the other and good results for both eyes. No such case has as yet been published in the literature, because parents usually come too late and then only the second eye can occasionally be saved. Since in this family this serious retinoblastoma had already occurred in 3 generations as a dominant character, sterilization of the mother was in my opinion indicated, even in the event of the child's recovery owing to timely intervention. As the physicians concerned were all of the same opinion and the parents did not object, this was decided upon. Afterwards it proved to be necessary after all to enucleate one of the child's eyes, because the cornea as a result of the X-ray treatment had become so dulled that the back of the eye could no longer be examined. For the parents the sterilization has certainly been the best solution, because they were no longer able to stand the constant strain. In the enucleated eye has been found a recidive.

On the strength of this case I was also consulted by the blind halfbrother who had married the woman suffering from hydrophthalmus. They had avoided having children. I gave them the same advice as the others, but I should like so seize this opportunity to discuss at the end of this article some of the pitfalls sometimes opening up in connection with diagnostics and prognostics.

Also in case the hydrophthalmus patient had not been married to a man at one time suffering from retinoblastoma, but to a non-hereditarily or recessively blind man, even then we should not have been justified to say off-hand that this affection, which as a rule is of a recessive hereditary character, would *not* descend to the children. Various oculists, myself included, have made the surprising discovery that it occasionally did descend from parent to child. In some of these cases pseudo-dominance could be ruled out. It may be estimated that in 10% of the cases hydrophthalmus may become dominant, so that, for the prognosis, we should always make allowance for this. With regard to the above-mentioned parents, it would not have been impossible for the children to develop either retinoblastoma or hydrophthalmus.

Finally I want to discuss the difficult diagnosis in the case of the father of the afore-mentioned child. On account of the fact that he had 2 blind brothers and normal parents, we may assume that the disease was inherited either in an autosomal recessive or an X-chromosomal recessive way. It may be considered an argument

in favour of the latter that the great-grandmother on the mother's side is said to have had 2 congenitally blind brothers. It have not been able, however, to verify this by family research.

The blindness of the father of the child was owing either to a central (cortical or subcortical) cause or to an aplasia or to a dysfunction of all the rods and cones in the retina. He had no light reflexes of the pupils. This would favour the last-mentioned diagnosis. This diagnosis is unknown, however, with a human being. Only *Walsh* [1947] deemed this possible with 2 families, each with 2 children, 3 of whom he examined. As he had not an electro-retinogram (ERG) made, he could not confirm his presumptive diagnosis. In my own case, however, one of the man's eyes began to hurt badly. His ERG's were negative, which would suggest that the primary affection was in the eye itself. His painful eye was enucleated and histologically examined. The rods and cones were there. We must therefore conclude to non-functioning. The same will hold good for his two brothers, as the oculists of the institutes for the blind have been unable to find a sufficient objective reason in their eyes either. Up till now aplasia of the neuroepithelial cells has only been demonstrated in congenitally blind mice, first by *Keeler* [1927] and afterwards by *Hopkins* [1927], *Cohrs* [1933], *Karli* [1952], a.o.

As in many asylums for blind children there are found a number of cases without satisfactory diagnosis of congenital blindness, I want to call attention to the fact that with an inquiry in connection with the blind which is being at present scientifically made in the Netherlands, we insist in all dubious cases on an ERG being made. I hope that this method will be applied in other countries as well.

Summary

Discussion of the advice to be given in cases of marriage between deaf mute or blind people on the basis of the author's personal experience. Short review of the literature on different types of recessive and dominant deafmutism. It is desirable that directors and doctors of institutions should minimise the chance that individuals of the same hereditary type become too closely acquainted.

As for hereditary blindness, autosomal-dominant and sex-linked affections should no longer be transmitted. This may be attained by desistance from marriage, by having few or no children

and by voluntary sterilisation. An indication for the latter was given in the author's case of bilateral retinoblastoma in 3 generations. A short summary of affections leading to blindness with different modes of heredity, among which also X-chromosomal transmission, demonstrates the necessity to consider each case separately before giving advice. In cases of hereditary hydrocephalus one should be very cautious because contrary to expectation it has been proved that a minority behaves as a dominant character. In cases of connatal blindness in children, where the diagnosis is doubtful, light reflexes and ERG may prove helpful, as the non-development or non-functioning of the neuro-epithelial layer may be one of the possible causes.

Résumé

Discussion sur les conseils préventifs qu'on peut donner dans les cas de mariage entre sourds-muets ou aveugles. L'auteur donne des exemples qu'il a rencontrés lui-même, puis présente un bref aperçu de la littérature sur les différents types de surdi-mutité récessive et dominante. Il serait désirable que la direction et l'équipe médicale des asiles s'efforcent de réduire les occasions de contact entre les personnes d'une même tare héréditaire.

Quant aux personnes aveugles, il faudrait que les types autosomiques dominants et gonomiques ne se transmettent plus. Ce but pourrait être atteint soit en empêchant le mariage, soit en limitant le nombre des enfants, ou encore par stérilisation volontaire. L'auteur donne un exemple de ce dernier cas lors d'une observation de rétinoblastome bilatéral dans 3 générations. Le résumé des différents modes d'hérédité d'un même caractère met en évidence la nécessité de toujours individualiser. Il est indispensable de se montrer très prudent dans les cas d'hydroptalmie, du fait qu'il existe des exceptions où l'affection se transmet de façon dominante. Dans les cas de cécité connatale complète où le diagnostic est douteux, il faut examiner les réflexes pupillomoteurs et l'ERG pour établir si la cécité résulte d'une dysplasie anatomique ou fonctionnelle du neuro-épithélium.

Zusammenfassung

Beispiele aus eigener Erfahrung über Eheberatung in Fällen von Heirat zwischen Taubstummen oder Blinden und Literaturübersicht über rezessive und dominante Taubstummheit. Es sollte

seitens der Institutsleiter und der Ärzte versucht werden, enge Beziehungen zwischen gleichartig befallenen Personen möglichst zu beschränken. In Fällen von autosomal-dominanter oder rezessiver Blindheit sollten die betreffenden Patienten entweder nicht heiraten oder ihre Kinderzahl möglichst beschränken, eventuell sogar sich freiwillig sterilisieren lassen. Letztere Maßnahme war in einer Familie mit doppelseitigem Retinoblastom in drei Generationen gegeben. Ein Überblick über die verschiedenen Vererbungsformen einer bestimmten Form von Blindheit zeigt die Notwendigkeit, jeden Fall gesondert zu behandeln. Im Falle von Hydrocephalus ist in Eheberatungen besondere Vorsicht am Platze, da dieser sich gelegentlich auch dominant vererben kann. In Zweifelsfällen kann die Diagnose bei konnataler Blindheit durch die Prüfung der Lichtreflexe und des Elektroretinogramms erleichtert werden. Hierdurch kann in manchen Fällen auf das Vorliegen einer anatomischen Dysplasie oder funktionellen Störung der Neuroepithelschicht geschlossen werden.

REFERENCES

- Cohrs, P.:* Arch. Augenheilk. 107, 489, 1933.
Csorsz, K. and L. Tokay: Mschr. Ohrenheilk. 68, 42, 1934.
Grohmann: Erbarzt 7, 12, 1939.
Hopkins, A. E.: Proc. nat. Acad. Sci. 13, 488, 1927.
Hopkins, L. A. and R. P. Gilder: Clarke School Studies concerning the Heredity of Deafness. The Clarke School for the Deaf. Monograph I. Pedigree Data 1930-1940. 1949.
Jager, G. M.: Ned. Tijdschr. Geneesk. 96, 3035, 1952; Trans. ophthal. Soc. U. K. 73, 617, 1953.
Karli, P.: Arch. Anat. (Strasbourg), 35, 1, 1952.
Keeler, C. E.: J. exp. Zool. 46, 355, 1927.
Lehmann, W.: Z. ges. Anat., Abt. 2, 29, 825, 1950.
Lindenou, H.: The Etiology of Deaf-mutism with Special Reference to Heredity. E. Munksgaard, Copenhagen 1945, p. 268.
Mühlmann, E.: Arch. Rassen- u. GesBiol. 22, 181, 1930.
Müller, E.: Arch. Ohr.-Nas.-KehlkHeilk. 142, 156, 1936.
Sorsby, A., M. Klein, J. H. Gann and G. Siggins: Brit. J. Ophthal. 35, 1, 1951.
Walsh, F. B.: Clinical Neuro-Ophthalmology. Williams & Wilkins, Baltimore 1947.

Author's address: Dr. P. J. Waardenburg,
 Anthropogenetical Department of the
 Netherlands Institute for Preventive
 Medicine, Leyden (Netherlands).

From the Department of Medicine, University of Lund, Malmö General Hospital,
Malmö, Sweden

STUDIES ON THE INCIDENCE AND HEREDITY OF ACUTE PORPHYRIA IN SWEDEN

By JAN WALDENSTRÖM

To the clinician it seems as if metabolism were determined by an intricate mosaic of enzymes, where the synthesis is controlled by a corresponding gene mosaic. The defective formation of one specific enzyme may lead to the type of diseases that have been called chemical malformations or inborn errors of metabolism (*A. E. Garrod* [1908]).

The problem of such chemical malformations has been considerably clarified lately by the most interesting analogies between the induced mutations in unicellular organisms, above all *Neurospora*, with well-defined metabolic effects schematically explained as damage to one specific enzyme (*Beadle* [1945]) and human inherited metabolic maladies. We know that all enzymes are specific proteins. An example of a pure genetically determined human enzyme defect is akatalasemia (*Takahara*). It is interesting, however, that there are obviously also genetic factors responsible for the formation of proteins that do not function as enzymes. As examples may be quoted all the different coagulation disturbances, where the loss of one specific protein causes an upset of the blood coagulation mechanism. It may certainly be discussed if some of the proteins directly involved in the coagulation process should be regarded as enzymes or not. The heredity of diseases caused by a deficiency of antihemophilia globulin, proaccelerin, proconvertin etc. has been worked out in detail. These proteins play a part in the coagulation

of the blood that may perhaps be compared to an enzyme action in certain respects.

On the other hand, it is known that loss of the faculty to build up fibrinogen is also sometimes inherited.

Recent investigations from Sweden have demonstrated that even the synthesis of a whole group of different serum proteins, namely the gamma globulins, may be assumed to depend upon the presence of (a) special gene(s) (*Kulneff, Pedersen and Waldenström*). The heredity of this important disturbance of protein synthesis, agammaglobulinemia, is being worked out at present. It was found by paper electrophoresis that several members of these families lacked the faculty to synthesize gamma globulin. Ultracentrifugal studies by *Pedersen* showed that these sera also completely lacked the 7-S component with a definite molecular weight. The parents showed normal serum protein patterns. Recessive heredity thus seems most probable, possibly the trait is sex-linked.

Bennhold has recently observed lack of albumin in the sera from a woman and her brother. It is therefore possible that also the albumin synthesis is controlled by genetic factors.

Pauling has coined the expression "molecular disease". By this he means a disease that is caused by a change in the molecular structure of some specific substance in the body. Several chemical malformations of hemoglobin have been described recently, the first by *Pauling* and his group. (A recent excellent review was published by *Chernoff*.) Among these maladies we may even have the rare opportunity to study the quantitative importance of hetero- or homozygocity regarding the formation of the abnormal compound. The heterozygous person forms only about 30% abnormal hemoglobin; the homozygous 80-90%. When the formation of normal hemoglobin is seriously impaired, synthesis sometimes reverts to "previous" pathways with the formation of fetal hemoglobin. It seems probable that another type of genetic disturbance of globin synthesis is found in the special form of methemoglobinemia that has been described by *Hörlein and Weber*.

The latter three groups of maladies: congenital fibrinopenia, hereditary agammaglobulinemia and the disorders of hemoglobin synthesis have nothing to do with the synthesis of enzymes. On the other hand, all three of them are also disorders of protein formation. It is a tempting hypothesis that all inborn errors of metabolism should really be regarded as disorders of protein syn-

thesis. In the future we are probably not going to divide these maladies into lipidoses, carbohydrate or purine diseases etc. They will be grouped as instances of a disturbed formation of enzymes involved in lipid, carbohydrate, purine etc. metabolism. This concept that all genetically determined metabolic disorders are derangements of protein synthesis possibly expresses a general law based upon the importance of the nucleic acids in the genes for protein formation.

One of the many metabolic disorders, where heredity has been shown to play a decisive part, is *porphyria*. It has been said that these maladies are disturbances of porphyrin metabolism. This is only partly true as at least the most common among the porphyrias the so-called acute porphyria was shown already in 1937 (*Waldenström*) to be caused by a pyrrole and not by a porphyrin disorder. It is now generally accepted that the metabolic disease in acute porphyria manifests itself as the excretion in the urine of porphobilinogen (*Waldenström* [1937], *Waldenström* and *Vahlquist* [1939]). From this porphobilinogen, isolated in pure form by *Westall* and identified by *Cookson* and *Rimington* as a monopyrrole with two carboxyl groups, uroporphyrin (or other red compounds that by *Waldenström* and *Vahlquist* were called porphobilin) are secondarily formed. Porphobilinogen is in itself colourless and only through secondary condensation of porphobilinogen molecules to four-pyrrole rings, as the red octocarboxylic uroporphyrin, or to chains, as porphelin, in the urine this becomes red.

The biochemical pathway for the synthesis of porphobilinogen has now been admirably worked out (*Shemin* et al., *Neuberger* et al., *Rimington* et al.) as also the condensation of four porphobilinogen molecules to uroporphyrin with eight carboxyl groups. The stage at which decarboxylation to the four-carboxylic coproporphyrin and the two-carboxylic protoporphyrin in the heme occurs is not yet determined. It seems possible that hemoglobin synthesis starts with the condensation of four porphobilinogens into an octocarboxylic uroporphyrin nucleus with consecutive decarboxylation to the protoporphyrin IX in hemoglobin containing only two carboxyl groups. *This decarboxylation is certainly enzymatically controlled* (see fig. 1).

In this connection I am not going into any detailed discussion of the clinical picture in acute porphyria. *It is enough to state that the excretion of porphobilinogen is a reliable indicator of a carrier of*

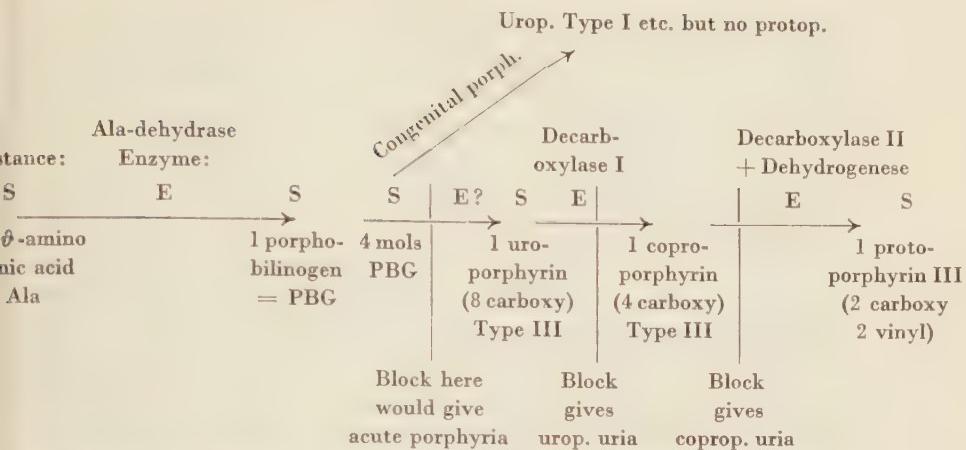


Fig. 1. Tentative scheme to explain different porphyrias. It must be pointed out, however, that decarboxylation is also possible at the monopyrrole (PBG) or dipyrrole stage.

the trait. On the other hand the fact that no porphobilinogen can be detected in the urine of a certain person cannot be used as a proof that he is *not* a carrier. Even patients, who have had severe symptoms of acute porphyria, may later show no detectable excretion of porphobilinogen (*Waldenström [1937]*). They are so-called "intermittent" porphyries. This makes the study of the heredity of the disease more complicated. I have therefore abstained from a calculation of the ratios between afflicted and non-afflicted siblings and only presented proved porphyries

Another malady connected with the porphyrins and also obviously hereditary is the so-called congenital porphyria with severe light sensitivity. Biochemically this means an increased formation of uro- and coproporphyrins probably also caused by a defect in some of the decarboxylating enzyme systems or in some instances by a condensation to the symmetrical type I instead of the normal type III porphyrins. The hereditary pattern of this disease is difficult to determine. The occurrence of several afflicted persons among siblings makes heredity seem probable. Rare instances of consanguinity among parents may also be adduced as arguments for a recessive mode of transmission. More important still is the fact that the disease has never been transmitted from parent to child. It is difficult, however, to obtain definite evidence if afflicted persons have ever borne any children. The chances of conception are cer-

tainly very low as the disease in itself is most disabling and disfiguring. It is possible that it is mainly found as fresh cases dying off in the same generation as they appear. No patients with this disease are known from Sweden and it is obviously genetically as well as chemically quite different from acute porphyria.

The heredity of *acute porphyria* has been studied extensively especially by the present author [1937]. It has already been shown in Sweden that in many instances the cases belong to families, where the trait is inherited as a dominant factor. We have now been able to study the occurrence of the disease in this country to such an extent that we are permitted to assume that probably almost all cases with the manifest disease diagnosed in Sweden are known to us. We have further tried to obtain evidence regarding the ancestors of most of these cases. In this way a rather complete inventory of all Swedish families or sporadic cases with acute porphyria has been procured. Altogether 4450 persons from families with this disease have been registered. The total number of porphyria cases in Sweden that are known to us is 321. Of these no less than 137 occurred in one large family from Lapland that is going to be published by *Waldenström, Engel and Neander*. It is rather remarkable that this one very large family and also the other three families with the highest number of afflicted members are all living in the North of Sweden but with many porphyric members also in the Southern part of the country, whereas all other families are comparatively small. The family connections of these southern patients are seen from fig. 2.

From our data it is clear that we have been able to follow the descendants of nearly all acute porphyries in this country so far up that it should have been possible—and sometimes has been possible—to trace their familial connection with other porphyria cases. Starting from this material it seems appropriate to make calculations regarding the frequency of the gene among the population in Sweden. We had also hoped to be able to calculate the mutation rate and it seems evident that such calculations should be founded on a very extensive collection of facts and therefore would be rather representative. On the other hand, the difficulties connected with all the more or less arbitrary assumptions that have to be made as a preparation to such calculations have made us inclined to leave this question until still more material has been collected.

The ancestry of 294 cases has been investigated from < 100

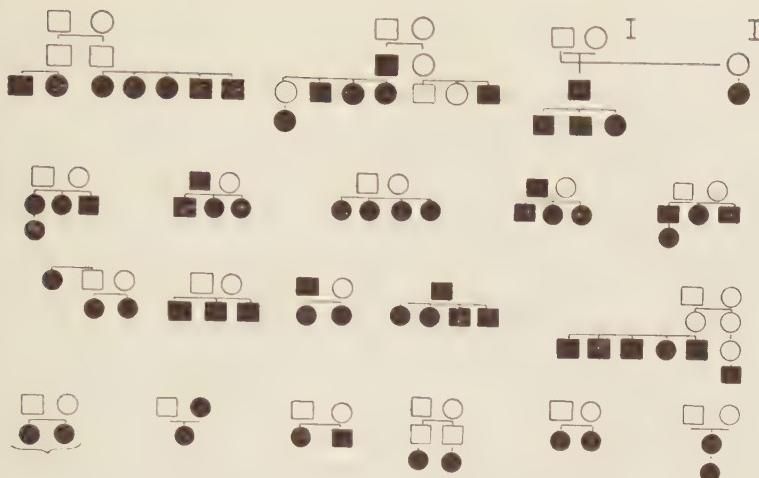


Fig. 2.

to nearly 300 years back or to the point when it became evident that the patient belonged to an already known porphyria family. In a certain number of patients the genealogical work was impossible for technical reasons. 4 cases could not be traced to their birth place obviously because of faulty data in the case histories from the hospitals. In five instances the father, in four the mother, in five the paternal grandparents, in one the maternal grandparents could not be traced. In five cases there were other defects in the genealogy. Some of these 24 persons may naturally belong to one of the known families of porphyries but the data available in most of them do not point to any definite connections. It must be remembered that as soon as we get back into the last century the population was much more stable than it is at present and the district, where intermarriage occurred, was usually quite limited. It is probably correct to assume that the large majority of our porphyries have no family connections with other known cases. They have therefore been counted as representing separate "genes". If the number of such different "genes" occurring in living persons is given according to population in different provinces, we find a rather remarkable picture. In the most septentrional part of Sweden: Lapland, the number of inhabitants is only 130,000. In spite of this we find no less than 9 separate porphyria families in this district. The biggest family in this province has no less than 137 members. Living

porphyrics in this district constitute somewhat less than 1⁶ 00 of the total population. The number of living, probably unrelated, families with porphyria in this part of the country is no less than 9. We have been unable to trace the two big Lap families with 14 and 13 members further than to the middle or end of the nineteenth century. As it is, this part of Sweden differs considerably from the rest of the country both as regards the very high frequency of living porphyrics and the high "gene frequency" among the population (7/100,000). *In the remaining part of Sweden the incidence of living porphyrics is in the mean 1.4 100,000. The frequency of the gene in living persons is 0.9 100,000.* It is remarkable that, if we consider the occurrence of the cases among the different provinces of the country, we find a very even distribution (the 3 northern ones excepted). Living cases per 100,000 vary from 0.6 in one province, where the diagnostic facilities for geographical reasons have been poorly developed, to 5.3 in a small province where one family with 4 living cases increases the percentage considerably. The "gene frequency" is of course much more homogeneous: 0.8, 0.7, 0.6, 0.8, 1.1, 1.2, 3.3, 0.6, 1.7, 1.2, 0.3, 0.4, 0.8, 1.3, 0.8, 1.8. This makes it very probable that the value found for the mean: 0.9 100,000 closely approximates the real frequency.

Regarding the mode of inheritance I have previously pointed out (Waldenström [1937]) that a dominance is most probable. The present material confirms this assumption. Beside the four big Norrland families that are going to be treated separately and where dominance seems quite convincing, there are 23 instances of more than one porphyrie in the same family. The three next largest, comprising 14, 12 and 9 porphyric members, all live in Lapland and are probably of Lap origin. It may be possible that the gene determining acute porphyria is especially common among Laps or that its penetrance is facilitated by other genes of common occurrence among Laps. The parallel with the relative frequency of certain metabolic disorders among Jews may be near at hand even if homozygosity is obviously the most simple explanation in an ethnic group with a high rate of intermarriage. On the other hand, it is certain that the genes controlling some of the hemoglobin disorders are linked to the Negro populations in America and Africa. The hypothesis regarding the importance of Lap ancestry for the penetrance of acute porphyria is difficult to test. It is remarkable, however, that the rest of the country contains no family with as

many diseased members. One 7-member porphyria family; two 6-, two 5-, five 4-, three 3-, six 2-member porphyria families are scattered evenly over the rest of the country. Among these families certain occurrence in three consecutive generations is known once, in two generations it has been noted 17 times. It is also seen that the disease may be inherited from a father to his son. Our data on family marriages will be given, when the big family is ready for publication. In the present material such consanguinity is not often noted. It is possible that some of the small family groups really belong together in one family. Especially one group of cases from Småland are probably related even if our data have not been sufficient to prove it. It seems certain, however, that the large families in Norrland have no counterpart in South Sweden (fig. 2).

One pair of concordant uniovular twins has been observed. Their disease became manifest at exactly the same age. Both were seriously ill but one survived and has since then enjoyed good health.

It is interesting to note that I have been able to examine the urine from no less than fifty children with one porphyric parent. The findings were completely negative. This inborn error of metabolism obviously does not manifest itself in any way until after puberty. This fits in with the well-known fact that acute porphyria is extremely rare among children. In this material we have only one boy who died at the age of 12 from a porphyric attack.

Already in 1937 the present author demonstrated a statistically significant sex difference in the Swedish material of cases with acute porphyria. The present clinical material may be divided into two groups one comprising every known porphyric in Sweden, i.e. 321 persons. 131 of these are males, 190 females. Another group is formed by the large family studied by *Engel, Neander and Waldenström*. 137 porphyric members are known at present: 54 males and 83 females. It is interesting that the ratio ♂/♀ is exactly the same in the two groups, namely 2:3.

It may be asked if the detailed analysis of such family histories is of any real value to the clinician. In my opinion a study of the different manifestations of a genetically controlled trait offers invaluable opportunities to study the natural history of a disease as both the very severest forms and the slightest "shades" of latent porphyria may be observed.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from the Rockefeller Foundation in New York. The author wishes to thank a very large number of colleagues in Sweden without whose interest and generous cooperation the work would not have been possible.

Above all my thanks are due to Dr. Arthur Engel—previous head of the Medical Clinic in Boden—and to Drs. Gösta Neander and Birgitta Haeger-Aronsen. Mrs. Anita Stentorp and Nurse Ragnhild Blomqvist also gave me much valuable help.

Summary

The author has collected all known cases of acute porphyria from Sweden, i.e. 321 persons. 131 males and 190 females give a sex ratio of 2:3. The disease has a frequency of 1.4/100,000 inhabitants in the whole country but it must be noted that the incidence is much higher in Lapland (1^{st}). The reason for this is the fact that four large families with acute porphyria, one with 137 known porphyries, occur in Lapland, whereas the families in other parts of the country are much smaller. Our observations confirm previous assumptions that the inheritance is dominant. The frequency of "living genes" in the whole country is 0.9/100,000 inhabitants.

Résumé

L'auteur a réuni tous les cas connus de porphyrinurie en Suède, c'est-à-dire 321 personnes. 131 hommes et 190 femmes donnent une proportion de 2:3. La fréquence de la maladie est de 1.4 100 000 habitants dans tout le pays, mais il faut préciser qu'elle est bien plus répandue en Laponie (1^{st}). Ceci provient de ce qu'il existe en Laponie quatre grandes familles atteintes de porphyrinurie aiguë, l'une d'elles avec 137 cas connus de porphyrinurie, alors que les familles vivant dans le reste du pays sont beaucoup moins grandes. Nos observations confirment les hypothèses selon lesquelles la transmission de la maladie suit le mode dominant d'hérédité. La fréquence des «gènes vivants» dans tout le pays est de 0,9/100 000.

Zusammenfassung

Der Verfasser hat alle bekannten Fälle akuter Porphyrie in Schweden, d.h. 321 Personen, gesammelt. 131 Männer und 190 Frauen ergeben eine Geschlechtsproportion von 2:3. Die Krankheit hat eine Frequenz von 1.4/100 000 Einwohner im ganzen Lande;

es muß jedoch vermerkt werden, daß das Vorkommen in Lappland sehr erhöht ist ($1\%_{\text{oo}}$). Die Ursache hierfür ist, daß in Lappland vier große Familien mit akuter Porphyrie, eine mit 137 bekannten Porphyriefällen, existieren, wohingegen die Familien in anderen Teilen des Landes viel kleiner sind. Unsere Beobachtungen bestätigen vorherige Annahmen, daß der Erbgang dominant ist. Die Frequenz «lebender Gene» im ganzen Lande beträgt 0,9/100 000.

LITERATURE

- Beadle, G. W.: Chem. Rev. 37, 15, 1945.
Bennhold, H.: Klin. Wschr. 32, 756, 1954.
Chernoff, A.: New Engl. J. Med. 1955.
Ciba Symposium on Porphyrin Biosynthesis and Metabolism. J. & A. Churchill, London 1955.
Cookson, G. H., and Cl. Rimington: Biochem. J. 57, 476, 1954.
Garrod, A. E.: Inborn Errors of Metabolism, 2nd ed., H. Frowde, London 1923.
Hörlein, H. und G. Weber: Dtsch. med. Wschr. 73, 476, 1948.
Kulneff, N., K.O. Pedersen and J. Waldenström: Schweiz. med. Wschr. 85, 363, 1955.
Neuberger, A., and J.J. Scott: Nature 172, 1093, 1953.
Pauling, L., et al.: Several papers (vide Chernoff).
Shemin, D., et al.: Numerous papers in J. Amer. chem. Soc. and J. biol. Chem. 1951-1955.
Takahara, S.: Lancet 1952/II, 1101.
Waldenström, J.: Studien über Porphyrie. Acta med. scand. Suppl. 82, 1937.
Waldenström, J., and B. Wahlquist: Hoppe Seylers Z. physiol. Chemie 260, 189, 1939.
Westall, R.G.: Nature 170, 1952, 614.

Author's address: Prof. J. Waldenström, M.D.
Allmänna Sjukhus, Malmö (Sweden).

A SUGGESTED ASSOCIATION OF MONGOLISM AND SCHIZOPHRENIA

By NORMA FORD WALKER, Toronto¹

Current studies by both geneticists and psychologists suggest that mongolism is not an entity [1]. With this suggestion we are in agreement, our results indicating that there may be two types of mongols. Similarly the psychiatrists have pointed out that schizophrenia is not an entity and that it is unfortunate that such a classification was ever established.

In the study of mongols we use an objective method of discriminating between mongols and normals, based on finger, palm and sole patterns [2]. An index is calculated from the frequencies of occurrence of these skin patterns which record disturbance of growth at the third and fourth fetal months. A summary of such indices (fig. 1) shows that 70% of mongols have combinations of

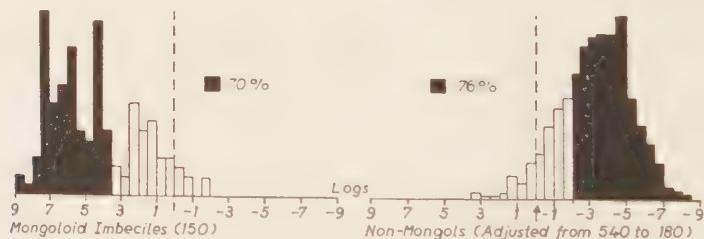


Fig. 1.

patterns not found in non-mongols. In contrast 76% of non-mongols show combinations not found in mongols. The remaining 30% of mongols form an overlap with the non-mongols. There is a sug-

¹ Associate Professor of Human Genetics, University of Toronto, and Director, Department of Genetics, The Research Institute of The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

gestion that the distribution is bimodal and if this is the case it would indicate that there are two types of mongols.

An association of mongols and schizophrenics both within sibships and between mother and child has been observed and in all these cases the mongols have indices lying in the overlap area.

Although many hundreds of mongols have been studied in our work, rarely have we observed families with two or more mongoloid members in one sibship. In fact only three such families have been available for critical study. In one case the two mongols were the only children born to parents married when they were 38 and 39 years old. The mongoloid boys were born 4 years apart and their dermal configurations gave indices found only in mongols (Logs. + 5.9 and + 7.5). This family does not enter into our present discussion. The other two families were composed of nine and five children and in each case an older brother was schizophrenic.

In two other cases the mongoloid child was born to a schizophrenic mother who had shock treatment during her pregnancy. In each case, as already mentioned, the index of the child lay in the overlap area. The problem is therefore raised as to whether or not there is an association within families between a certain type of mongoloid child and some hitherto unrecognized type of schizophrenic patient.

Family L.

Family L. is of Swedish extraction, living in Wisconsin, U.S.A. The sibship comprises nine members, eight of whom are living. At the mother's seventh pregnancy a mongoloid imbecile was born, which lived only a few weeks, and at her eighth pregnancy monozygotic mongoloid twins were born, who survived and were 7 years old when studied. The oldest son is a certified schizophrenic.

The dates of birth of the parents and sibs are as follows: father, July 15, 1909; mother, October 3, 1908; son (schizophrenic), June 6 1934; son, September 24, 1936; daughter, August 15, 1937; daughter, March 1940; daughter, 1941; daughter, February 22, 1945; son (mongol), April 2, 1947; twin sons (mongols), August 24, 1948.

The eldest son was admitted to a State Hospital in 1951, at 17 years of age, during his first year at college. He was conditionally released from hospital after 4 months and re-admitted twice. Following his third release, he was married and later was being cared



Fig. 2. Tracings of digital and palmar configurations of monozygotic mongoloid twins and their schizophrenic brother. A and B, left and right hands of John; C and D of James; E and F of schizophrenic brother (Family L.).

for by his wife at home. The recorded diagnosis of his mental illness is Schizophrenic Reaction, chronic undifferentiated type.

Dermal prints of the eight surviving sibs and their parents were taken. The identical mongoloid twins scored indices of ± 3.5

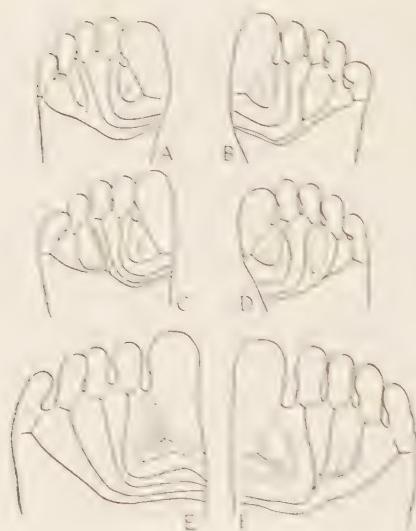


Fig. 3. Tracing of plantar configurations of monozygotic mongoloid twins and their schizophrenic brother. A and B, left and right soles of John; C and D of James; E and F of schizophrenic brother (Family L.).

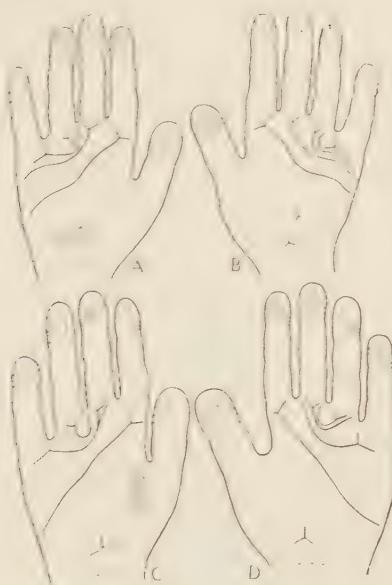


Fig. 4. Tracings of digital and palmar configurations of the parents of monozygotic mongoloid twins and schizophrenic son. A and B, left and right palms of the mother; C and D of the father (Family L.).

(John) and -1.6 (James), while their schizophrenic brother had an intermediate index of $+2.5$. The parents scored -2.4 (father) and -4.8 (mother). For the remaining five sibs only digital and palmar prints were taken. There was no indication of disturbed fetal growth and their indices based on the incomplete prints were all negative (-2.1 , -2.1 , -3.4 , -0.8 , -0.5).

The finger, palm and sole prints of the twins, their schizophrenic brother and parents are formulated in Tables 1, 2 and 3 according to standard procedures [3], and outlined in Figures 2, 3, 4 and 5. Only the schizophrenic brother was like the mongoloid twins who had high axial triradii in the palmar configurations on both



Fig. 5. Tracings of plantar configurations of the parents of monozygotic mongoloid twins and schizophrenic son. A and B, left and right soles of the mother; C and D of the father (Family L.).

Table 1. Digital Patterns of Monozygotic Mongoloid Twins, their Schizophrenic Brother, and Parents (Family L.)

Name	Left					Right				
	V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V
MZ Mongol Twins: John	U 0-9	U 0-15	U 0-16	U 0-19	U 0-21	U 20-0	U 15-0	U 16-0	W 18-10	U 8-0
James	U 0-12	U 0-18	U 0-18	U 0-15	U 0-18	U 21-0	U 19-0	U 11-0	U 17-0	U 14-0
Schizophrenic Brother	U	W	U	W	U	U	W	U	W	U
Father	U	U	U	R	U	U	U	U	U	U
Mother	U	W	W	W	U	W	W	W	W	U

Symbols: U, ulnar loop; R, radial loop; W, whorl.

palms. The hallucal patterns of the soles of the schizophrenic are of types very characteristic of mongols.

Family H.

The study of the sibship of five members in Family H. began 14 years ago, and I am greatly indebted to several persons who made this study possible¹. The sibship in this case was part of a very fine

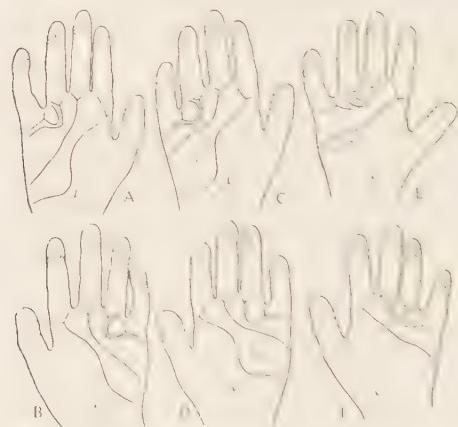


Fig. 6. Tracings of digital and palmar configurations of two mongoloid sibs and their schizophrenic brother. A and B, left and right hands of schizophrenic (B.H.); C and D of mongol (K.H.); E and F of mongol (I.H.) (Family H.).

¹ Dr. Alan Brown, formerly Physician-in-Chief, Hospital for Sick Children, Toronto; Dr. L. S. Penrose, who during his sojourn in Canada made possible the obtaining of certain records; and more recently Dr. C. B. Farrar, formerly Director, Toronto Psychiatric Hospital, for his keen interest and invaluable assistance throughout this investigation.

Table 2. Palmar Formulae of Monozygotic Mongoloid Twins, their Schizophrenic Brother and Parents (Family L.).

Name	Linear Formula				Axial Triradii		Hypo	Pattern Formula			
	D	C	B	A				T/I ₁	I ₂	I ₃	I ₄
MZ Mongol Twins: John	Left	11 (10)	9	7 (6)	5'/1	t'' (48.9) t (8.5)	L ^u	0	0	L	0
	Right	10	9	7 (6)	5''	t' (48.9) t (8.5)	L ^u	0	0	L	0
James	Left	9 (10)	9	5' (6)	1	t'' (47.4) t (7.7)	L ^u	0	0	L	0
	Right	9 (8)	7 (6)	5''	5'	t' (52.9) t' (15.3)	L ^u	0	0	L	0
Schizophrenic Brother	Left	9	7	5''	1	t'' (51.7) t' (17.5)	L ^e /L ^u	V/V	0	0	L
	Right	9	7	5''	5'	t' (48.7) t (13.3)	L ^u	V/0	0	0	L
Father	Left	11	9	7	3	t (13.3)	A ^u	V/V	0	L	0
	Right	11	9	7	3	t (9.9)	A ^u	0	0	L	0
Mother	Left	9	9	5''	4	t' (26.0)	A ^u /A ^c	0	0	L	0
	Right	7	5''	5''	5'	t' (29.0) t (12.1)	A ^u /L ^u	0	0	L	0

Symbols: A^u, arch ulnar; A^c, arch carpal; L^u, loop ulnar; L^e, loop carpal; V, vestigial.

Table 3. Plantar Formulae of Monozygotic Mongoloid Twins, their Schizophrenic Brother and Parents (Family L.).

Name	D	Linear Formula			Hal	Hypo	Cal	Pattern Formula		
		C	B	A				I ₁	I ₃	I ₄
<i>Left Soles</i>										
Twins:										
John	15	15/9	15	15	13	0	0	0/L ^d	0	L ^d /y
James	15/9	9	15	15	13	0	0	0/L ^d	0	L ^d /y
Schizophrenic ♂	15	15	15	15	13	0	0	0/1 ^d	0	0
Father	15	15	0	15	15	0	0	L ^t /0	0	0
Mother	15	15/11	X	15	15	0	0	L ^t /0	0	0
<i>Right Soles</i>										
Twins:										
John	15	15	15	15	13	0	0	0/L ^d	0	L ^d
James	15	15	15	15	13	0	0	0/L ^d	0	L ^d
Schizophrenic ♂	15	15	X	15	X	0	0	/A ^t	0	0
Father	15/12	9	7	15/6	15 h.	0	0	W/0	0	0
Mother	15	9	7	15	15	0	0	L ^t /0	0	L ^d

Symbols: A^t, arch tibial; L^d, loop distal; L^t, loop tibial; W, whorl; y, accessory triradius.

Table 4. Digital Patterns and Ridge Counts of Two Mongoloid Sibs and Their Schizophrenic Brother (Family H.).

Name	Left					Right				
	V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V
B.H. (Schizophrenic ♂)	U 0-6	U 0-7	A 0-0	U 0-9	U 0-9	U 12-0	A 0-0	U 5-0	U 15-0	U 7-0
K.H. (Mongol ♂)	U 0-7	U 0-13	U 0-13	U 0-12	U 0-20	U 20-0	U 11-0	U 12-0	U 7-0	U 7-0
I.H. (Mongol ♂)	U 0-10	W 13-15	U 0-14	U 0-12	U 0-19	U 20-0	U 12-0	U 15-0	W 22-10	W 15-12

Symbols: U, ulnar loop; A, arch; W, whorl.

and highly intelligent family. In order of birth the five sibs were: a son, a daughter, the schizophrenic son (B.H.), and the two mongol sons (K.H. and I.H.). Only the three affected children have been studied. Paternal age at the birth of the first normal son was 25 years and of the schizophrenic son 33 years. Other ages are not available.

The onset of mental illness in the schizophrenic son began at 20 years of age. He has been institutionalized since that time, with a diagnosis of Catatonic Schizophrenia, with rapid deterioration. He is now 40 years old.

The two last-born sibs are in appearance typical mongols. Brought up in a private institution, they have had every possible care and training. The younger of the two (I.H.) can read and write to some slight extent.

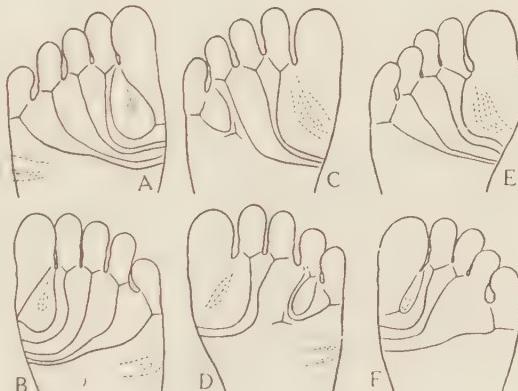


Fig. 7. Tracing of plantar configurations of two mongoloid sibs and their schizophrenic brother. A and B, left and right soles of schizophrenic (B.H.); C and D of mongol (K.H.); E and F of mongol (I.H.) (Family H.).

Table 5. Palmar Formulae of Two Mongoloid Sibs and their Schizophrenic Brother (Family H.).

Name		Linear Formula			Axial Triradii	Hypo	Pattern Formula			
		D	C	B			T/I ₁	I ₂	I ₃	I ₄
B.H. (Schizo- phrenic ♂)	Left	7	5''	3	t (12.6)	A ^u	0	0	0	L
	Right	7 (8)	5''(6)	4	t (11.2)	A ^u	0	0	0	L
K.H. (Mongol ♂)	Left	7 (8)	5''(6)	5'	t' (16.2)	VLR/A ^e	0	0	0	L
	Right	8	6	5'	t' (17.3)	V/A ^e	0	0	0	L
I.H. (Mongol ♂)	Left	10	7	7/6	5'	VLU	0	0	0	L
	Right	11 (10)	9 (10)	7 (8.6)	t (13.7) t (10.8)	A ^u	0	0	L	D

Symbols: A^u, arch ulnar; A^e, arch carpal; L^u, loop ulnar; L^t, loop radial; V, vestigial.

Table 6. Plantar Formulae of Two Mongoloid Sibs and their Schizophrenic Brother (Family H.).

Name		Linear Formula			Cal	Then(I) Then (2)/I ₁	Pattern Formula			
		D	C	B	A	Hal	Hypo	T/I ₂	I ₃	I ₄
B.H. (Schizophrenic)	Left	15	15	15	15	L ^t	0	0	0/L ^d	0
	Right	15	15	15	15	L ^t	0	0	0-20	0
K.H. (Mongoloid)	Left	15-7	15	15	0	0	0	0/L ^d	0	0
	Right	15-9	7	15	0	L ^t	0	0	22-0	A ^t
I.H. (Mongoloid)	Left	15	15	15	0	0	0	A ^t	0	0
	Right	15	0	15	15	0	0	A ^t	0	0

Symbols: A^t, arch tibial; L^d, loop distal; L^t, loop tibial; y, accessory triradius.

Finger, palm and sole prints are formulated in Tables 4, 5 and 6, and outlined in Fig. 6 and 7. The indices for the mongols are Log. + 2.7 (K. H.) and Log. + 2.2 (I. H.). A general similarity in dermal configurations will be noted between the mongol (K. H.) and the schizophrenic brother. Average differences based on digital ridge counts, digital patterns, main lines and axial triradii and palmar patterns show that the mongol (K. H.) resembles more closely his schizophrenic brother (average difference 23.6%) than he does his mongol brother (I. H.) (average difference 38.6%). This is the type of test used in the determination of zygosity in twins. The main difference between the schizophrenic and the mongol is the presence of digital arch patterns. Since these are rare in mongols, the index for the schizophrenic brother is Log. -2.5, which lies just beyond the overlap area. The mongol series, however, is based on only 150 imbeciles (certified in institutions) and a larger series would probably extend the overlap area.

Discussion

Verhaart and *Jelgeruma* [4] report an association of mongolism and schizophrenia in a study of an old mongol, aged 57. In her sibship of seven, the sixth-born sister was schizophrenic and the seventh was the mongol. Dr. Verhaart has since supplied the dates of birth [5]: father 1849, mother 1853, schizophrenic daughter 1887 and mongol 1894. Maternal and paternal ages at birth of the schizophrenic are 34 and 38 and of the mongol 41 and 45.

Rollins [6] discusses the occurrence of a catatonic form of schizophrenia in mongols.

Our two cases of mother-child relationship will be reported in a subsequent paper.

The findings here presented may indicate an association of mongolism and schizophrenia previously overlooked. If the association is a reality, it is probably a rare occurrence and one which is generally missed. Mongols are usually brought to our attention as infants or small children, at a time when schizophrenia in older sibs would not have developed. Furthermore, families do not volunteer such information and we have not sought it out.

The similarity in the dermal configurations of the mongols and schizophrenics here described is a point of particular interest, suggesting as it does a disturbance of early fetal growth in these schizophrenics similar to that occurring in mongols.

Summary

Two families with mongols and schizophrenics within the same sibship have been studied. The similarity in the dermal configurations may indicate an association between mongolism and schizophrenia. In these families a disturbance of early fetal growth of identical nature may have occurred both in the mongols and in the schizophrenics.

Résumé

Deux familles avec mongolisme et schizophrénie dans la même fratrie sont publiées. La ressemblance des configurations papillaires peut indiquer un rapport entre les deux maladies. Il est permis de supposer que, dans ces deux familles, un trouble du développement de même nature a eu lieu au cours des premières périodes de l'embryogénèse et chez les mongols et chez les schizophrènes.

Zusammenfassung

Zwei Familien mit Mongolismus und Schizophrenie in derselben Geschwisterschaft werden beschrieben. Die Gleichheit der Hautleisten mag auf eine Verbindung zwischen Mongolismus und Schizophrenie deuten. In diesen Familien wird für die Schizophrenen eine Entwicklungsstörung in der frühen Embryogenese gleicher Art wie bei den Mongolen angenommen.

REFERENCES

1. Gibson, David: Personal communication regarding types of Mongolism. —
2. Walker, N.F.: The use of dermal configurations in the diagnosis of Mongolism (Submitted to J. of Pediatrics). —
3. Cummins, H., and C. Midlo: Finger Prints, Palms and Soles, an Introduction to Dermatoglyphics. Blakiston, Philadelphia 1943. p. XI, 309. —
4. Verhaart, W.J.C., and H.C. Jelgewma: Early senile dementia in mongolian idiocy. Description of a case. Folia Psychiat. neurol. neurochir. neerl. 55, 453-459, 1952. —
5. Verhaart, W.J.C.: Personal communication. —
6. Rollins, H. R.: Personality in mongolism with special reference to the incidence of catatonic psychosis. Amer. J. ment. Defic. 51, 219-237, 1946.

Author's address: Dr. Norma F. Walker,
Department of Genetics, The Research
Institute of the Hospital for Sick Children,
Toronto (Canada).

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. K. Nießing)

und dem Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie
(Direktor: Prof. Dr. H. Nachtsheim)

ZWILLINGSUNTERSUCHUNG ÜBER ZWISCHEN-LINIEN UND WEISSE LINIEN IM ABDRUCK DER MENSCHLICHEN FINGERBEERE¹

Von G. GERHARD WENDT

I. Einleitung

Die Papillarleisten der menschlichen Fingerbeere werden in Abdrücken untersucht, die man nach Einfärben der vorstehenden Leisten herstellt. An solchen Fingerabdrücken ließen sich in den letzten 50 Jahren – seit Galton die moderne Fingerleistenforschung begründet hat – eine Reihe von interessanten Befunden gewinnen. Sie betreffen z.B. die Vererbung, die Bedeutung als Rassenmerkmal, die Beziehungen der Fingerleisten zur Konstitution, zu Krankheiten und viele andere Gebiete. Alle diese Untersuchungen beruhen auf einer Auswertung der Fingerabdrücke nach im wesentlichen zwei Gesichtspunkten: Die qualitative Auswertung ordnet die Vielfalt der von den Fingerleisten gebildeten Muster in drei Grundtypen (Bogen, Schleife, Wirbel) und gibt die Häufigkeit dieser Grundmuster, sowie einiger Sonderformen, für eine Person oder eine Population an. Die quantitative Auswertung beruht auf einer Auszählung der Papillarleisten und charakterisiert Personen oder Populationen nach einigen Zahlenwerten, die aus der Leistenzahl der einzelnen Finger errechnet werden.

Zwischenlinien und Weiße Linien (*Abb. I*), von denen hier die

¹ Mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführte erbbiologische Reihenuntersuchungen an Berliner Zwillingen, 4. Mitteilung.

Rede sein soll, haben mit der üblichen quantitativen oder qualitativen Auswertung von Fingerleisten nichts zu tun. Es handelt sich bei ihnen vielmehr um Merkmale, die in einem gewissen Prozentsatz aller Fingerabdrücke offenbar unabhängig vom Mustertyp und von der Leistenzahl auftreten.

Für jedes der beiden Merkmale soll diese Untersuchung nach einem Literaturüberblick und nach den notwendigen Angaben für die Diagnose erstmalig an einem Zwillingsmaterial die Frage der erblichen Bedingtheit prüfen.

II. Material

Für die vorliegende Untersuchung standen die Fingerabdrücke von 112 EZ und 141 gleichgeschlechtlichen ZZ zur Verfügung. Die Zwillinge wurden im Rahmen einer größeren Serie am Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie untersucht. Die Eiigkeitsdiagnose des größeren Teiles des Materials stellte auf Grund einer erbbiologischen Gesamtuntersuchung Herr Dr. *Vogel*, einige Zwillingspaare wurden bereits früher von Fräulein Dr. *Christel Steffens* auf ihre Eiigkeit hin geprüft. Für die Überlassung der Fingerabdrücke bin ich Herrn Professor *Geipel* zu großem Dank verpflichtet.

Die Auswertmethode muß für die Zwischenlinien und die Weißen Linien getrennt besprochen werden. Hier ist nur noch zu betonen, daß alle Abdrücke der untersuchten 253 Zwillingspaare technisch einwandfrei waren. Eine Vortäuschung von Zwischenlinien oder Weißen Linien, wie sie theoretisch denkbar wäre, ist daher ausgeschlossen, zumal ich einige zweifelhafte Befunde sofort nach Herstellung der Abdrücke durch direkte Betrachtung der betreffenden Fingerbeeren überprüfen konnte.

Aus den folgenden Angaben über die Diagnose der Zwischenlinien und Weißen Linien im Abdruck wird ersichtlich, daß hier ein gewisser geringer Spielraum für die individuelle Auffassung des Untersuchers besteht. Zur Vermeidung einer eventuell unbewußten Beeinflussung wurden daher die Zwillingsabdrücke zunächst ohne Kenntnis der Eiigkeitsdiagnose ausgewertet.

III. Zwischenlinien

a) Als Zwischenlinien bezeichnet man schmale, vielfach unterbrochene Linien, die in einem Teil der menschlichen Fingerabdrücke zwischen den eigentlichen Papillarlinien gefunden werden. Dabei gibt es von sehr deutlichen Bildern bis zu vereinzelt zwischen den Papillarlinien liegenden Punkten alle Übergänge. Abb. 2 zeigt einen Abdruck mit Zwischenlinien mittlerer Intensität.

Meines Wissens wurden Zwischenlinien zuerst von *Wilder* [1916] erwähnt. Er nennt sie ridge rudiments. *Wilder* und *Wentworth* [1918] haben dann an einer Serie von Daumenabdrücken der gleichen Per-



2

Weisse Linien und Zwischenlinien in einem Abdruck. Das Zusammentreffen beider Merkmale ist relativ selten. – Abb. 2. Zwischenlinien.

son die Bedeutung der Zwischenlinien diskutiert. Sie erwägen, ob es sich um ridge rudiments, also um Reste von in früheren Entwicklungsstadien unterdrückten (suppressed) Leisten oder um neu sich bildende Leisten (incipient ridges) handelt, und ob nicht durch solche Vorgänge die Leistenzahl während des Lebens vermehrt oder vermindert werden kann.

Auch bei Cummins und Midlo [1943] werden Zwischenlinien abgebildet und als «incipient, rudimentary or nascent ridges» bezeichnet. Diese Autoren rechnen die Zwischenlinien zu jenen feinen Einzelheiten der Fingerabdrücke, die unter der Bezeichnung «Minutien» im daktyloskopischen Erkennungsdienst der Polizei eine wichtige Rolle spielen.

Aus einer Diskussionsbemerkung geht hervor, daß Meixner [1938] sich ebenfalls mit den Zwischenlinien beschäftigt hat. Seine Befunde wurden jedoch nicht veröffentlicht.

Da diese recht spärlichen Hinweise in der Literatur kein einigermaßen klares Bild von den Zwischenlinien, ihrer Bedeutung und ihrem Vorkommen geben können, haben dann Cohausz, Linde und Wendt [1955] an den Abdruckbögen von 3416 Personen, die Zwischenlinien als normales menschliches Merkmal untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung waren:

1. 40,7 Prozent aller untersuchten Personen zeigen an wenigstens einem Finger Zwischenlinien. Die Geschlechter sind signifikant verschieden ($\delta: 45,3\%, \varphi: 35,3\%$).

2. Die Häufigkeit des Vorkommens von Zwischenlinien ist für die einzelnen Finger verschieden. Der Daumen führt mit rund 40 Prozent. Dann nimmt das Vorkommen von 20 Prozent auf dem zweiten Finger bis zu 10 Prozent auf dem fünften Finger kontinuierlich ab. Ein möglicher Zusammenhang dieser auffälligen Fingerverteilung mit der Breite des Fingerendgliedes und mit anderen Faktoren wird diskutiert.

3. Bei einer Unterteilung des Materials nach Altersgruppen ließ sich zeigen, daß die Häufigkeit von Zwischenlinien bei Kindern (14%) und Jugendlichen (34,9%) deutlich geringer ist als bei Erwachsenen, wo sie auch noch von 40,6 Prozent (bei 21- bis 30jährigen) auf 52,8 Prozent (bei über 60jährigen) ansteigt. Dieser Befund rechtfertigt die Vermutung, daß Zwischenlinien zumindest während der Jugend neu in Erscheinung treten.

4. An einem Familienmaterial von 246 Elternpaaren mit zusammen 630 Kindern ließen sich Hinweise auf einen erblichen Einfluß bei der Entstehung von Zwischenlinien gewinnen: Haben beide Eltern Zwischenlinien (55 Paare), so zeigen 51,4 Prozent ihrer Kinder ebenfalls Zwischenlinien. Haben aber beide Eltern keine Zwischenlinien (64 Paare), so zeigen nur 8,5 Prozent von 164 Kindern dieses Merkmal.

Für die Diagnose der Zwischenlinien im einzelnen Fingerabdruck haben wir in der eben referierten Arbeit folgende Sätze zu Grunde gelegt:

a) Zwischenlinien liegen zwischen den eigentlichen Papillarleisten. Sie sind deutlich schmäler als die Papillarleisten und fast immer vielfach unterbrochen.

Zwischenlinien zeigen keine Schweißdrüsennündungen.

Vereinzelt zwischen den Papillarleisten liegende Punkte oder kurze Striche zählen nicht zu den Zwischenlinien. Bildungen in einem Fingerabdruck, die den bisher genannten Bedingungen entsprechen, werden nur dann als Zwischenlinien registriert, wenn sie in wenigstens drei benachbarten Papillarleistenzwischenräumen vorkommen.

Als Träger des Merkmals «Zwischenlinien» wurden alle Personen angesehen, die in wenigstens einem Fingerabdruck deutliche Zwischenlinien obiger Definition aufweisen. Auch in der folgenden Zwillingsuntersuchung wurden die Merkmalsträger nach diesen Ge-

sichtspunkten ermittelt. Bezuglich weiterer Einzelheiten muß auf *Cohausz, Linde und Wendt [1955]* verwiesen werden.

b) Legt man für jeden Zwilling nach der obigen Definition fest, ob er Träger des Merkmals «Zwischenlinien» ist oder nicht, so ergibt eine Gegenüberstellung von EZ und ZZ folgendes Bild.

Tabelle 1. Zwischenlinien bei Zwillingen.

	EZ	ZZ
Beide ohne Zwischenlinien	84 = 75,0 %	81 = 57,5 %
Beide mit Zwischenlinien	27 = 24,1 %	18 = 12,8 %
Ein Paarling mit, einer ohne Zwischenlinien .	1 = 0,9 %	42 = 29,8 %
112 Paare		141 Paare

Von 112 eineiigen Zwillingsspaaren war also nur eines hinsichtlich der Zwischenlinien diskordant. Dagegen fanden sich in rund 30 Prozent der 141 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillinge Zwischenlinien bei nur einem Paarling.

Dieser Befund gestattet ohne Zweifel den Schluß, daß für die Ausbildung von Zwischenlinien Erbfaktoren eine wesentliche Rolle spielen und daß äußere Einflüsse kaum von Bedeutung sind. Nimmt man das Ergebnis der früheren Familien-Untersuchung und das an dieser Zwillingsserie gewonnene Resultat zusammen, dann ist man wohl berechtigt, die Zwischenlinien als ein ganz wesentlich erblich bedingtes Merkmal anzusehen. Es erscheint jedoch fraglich, ob die Zwischenlinien für sich und unabhängig von anderen Merkmalen vererbt werden. In unserer früheren Untersuchung wurde diese Frage bereits diskutiert. Bestimmte Korrelationen der Zwischenlinien zu anderen Finger- und Handmerkmalen führen vielmehr zu der Ansicht, daß die Zwischenlinien Ausdruck einer bestimmten «Hand- oder Fingerkonstitution» sind. Für eine solche erbliche «Hand-Konstitution» könnten dann aber die Zwischenlinien ein besonders günstiger Ausdruck sein, da sie auf Grund der Zwillingbefunde offensichtlich umweltstabil sind und sich praktisch regelmäßig manifestieren.

Eine angelaufene Untersuchung der Korrelation des Merkmals «Zwischenlinien» zu anderen anthropologischen Hand- und Fingermerkmalen wird hier weitere Klarheit schaffen.

IV. Weiße Linien

a) Als «Weiße Linien» werden schmale Rinnen bezeichnet, die einen gewissen Prozentsatz der menschlichen Fingerbeeren unabhängig von den Papillarleisten in wechselnder Richtung und Zahl durchziehen. Diese Rinnen müssen – genau wie die Gräben zwischen den Papillarleisten – im Abdruck weiß bleiben (*Abb. 3*). Im Gegensatz zu den Zwischenlinien haben die weißen Linien schon häufiger – insbesondere in den lateinamerikanischen Ländern – wissenschaftliche Bearbeitung erfahren. Bezüglich der allerdings vielfach sich widersprechenden Ergebnisse solcher Untersuchungen kann hier auf *Wendt [1955]* verwiesen werden.

Im folgenden mag zunächst das Bild der Weißen Linien gezeichnet werden, wie es sich aus der eigenen früheren Untersuchung ergibt. Dabei wurden als Merkmalsträger alle die Personen angesehen, die an wenigstens einem Finger deutliche Weiße Linien zeigen:

1. Die Bearbeitung von 2787 Abdruckbögen ergab, daß 28,4 Prozent aller Untersuchten Weiße Linien aufweisen. Zwischen männlichen ($19,5 \pm 1,039\%$) und weiblichen ($38,1 \pm 1,331\%$) Personen besteht ein signifikanter Unterschied.

2. Am häufigsten findet man das Merkmal auf dem vierten, am seltensten auf dem zweiten Finger.

3. Weiße Linien sind nicht völlig umweltstabil. In einzelnen Fällen können vorher deutliche Weiße Linien auf späteren Abdrücken nicht oder nur undeutlich nachweisbar sein. Ein erstmaliges Auftreten des Merkmals während des Kindes- und Jugendalters wird durch die mit dem Alter zunehmende Häufigkeit höchst wahrscheinlich gemacht.

4. Eine histologische Untersuchung der Fingerhaut im Bereich einer Weißen Linie sowie die Betrachtung einer dreidimensionalen Rekonstruktion ergab, daß an der Grenzfläche zwischen Epidermis und Corium, von deren Struktur die oberflächlichen Papillarleisten abhängen, nichts von den Weißen Linien zu sehen ist. Deutlich sind aber die Weißen Linien an der Grenze zwischen dem noch zellig differenzierten und dem verhornten Teil der Epidermis. Hier, im Bereich des Stratum lucidum, liegt unter jeder oberflächlichen Weißen Linie ein flacher Graben. Ein endogener Faktor für die Entstehung Weißer Linien müßte also in jenem Zellstrom wirksam werden, der ständig vom Stratum basale her gegen die Hautoberfläche zieht.



Abb. 3. Weiße Linien. – Abb. 4. Weiße Linien in sehr ähnlicher Lage auf homologen Fingern eines EZ-Paars.

Die Frage, ob Weiße Linien von inneren oder von äußeren Faktoren bedingt sind oder welchen Anteil beide Gruppen an ihrer Entstehung haben, ist allerdings noch unklar.

In meiner ersten Untersuchung Weißer Linien (*Wendt [1952]*) fand ich bei 302 Ehefrauen, die einen Haushalt führen, Weiße Linien in fast 90 Prozent, während alle weiblichen Personen des Materials zusammen nur zu etwa 40 Prozent Weiße Linien zeigten. Später (*Wendt [1955]*) ergab sich für die Mütter eines Familien-Materials eine Häufigkeit von 62 Prozent. Es kann also nicht bezweifelt werden, daß ein äußerer Einfluß, der die im Haushalt tätigen Frauen in besonderem Maße trifft, für die Entstehung Weißer Linien bedeutsam ist. Möglicherweise spielt dabei die häufige Berührung mit heißem Wasser, Wasserdämpfen und Putzmitteln eine Rolle. Es muß allerdings betont werden, daß die Weißen Linien keinesfalls mit jenen flüchtigen und flachen Vertiefungen verwechselt werden können, die man durch längeres Eintauchen der Hände in Wasser erzeugen kann. Zur Abgrenzung der Weißen Linien, auch gegenüber Schnitten, chemischen Einwirkungen oder dem «Lutschdaumen» bei Kleinkindern muß im übrigen auf *Wendt [1952]* verwiesen werden.

Auch die erwähnte Tatsache, daß Weiße Linien nicht unver-

änderlich sind, ließe sich als Argument für eine exogene Bedingtheit verwerten.

Gegenüber diesen gewichtigen Hinweisen auf äußere Ursachen der Weißen Linien läßt sich nun aber folgendes für eine endogene Bedingtheit anführen:

Prüft man die Häufigkeit Weißer Linien bei den verschiedenen Konstitutions-Typen nach Kretschmer, so ergibt sich folgendes Bild (Wendt [1955]): Athletiker zeigen mit $8,1 \pm 2,16$ Prozent am wenigsten Weiße Linien. Dann folgen die Pykniker mit $20,0 \pm 3,27$ Prozent und schließlich die Leptosomen mit $27,9 \pm 2,44$ Prozent. Es besteht also eine Beziehung des Vorkommens Weißer Linien zur somatischen Konstitution.

An einem Familien-Material von 246 Ehepaaren mit zusammen 656 Kindern ließ sich folgender Befund erheben (Tabelle 2).

Tabelle 2. Weiße Linien bei Eltern und ihren Kindern (nach Wendt [1955]).

Eltern		Kinder	
Weiße Linien der Eltern	Zahl der Elternpaare	Zahl davon mit Weißen Linien	
Beide Eltern mit	46	141	$61 = 43,3\%$
Ein Elter mit einer – ohne .	130	330	$72 = 21,8\%$
Beide Eltern ohne	70	185	$26 = 14,0\%$
	246	656	

Im allgemeinen wird man solche Familienbefunde wohl als Ausdruck einer gewissen erblichen Bedingtheit der untersuchten Merkmale gelten lassen. Nimmt man allerdings exogene Faktoren als Ursache Weißer Linien an, so könnte man den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Merkmals bei Eltern und Kindern auch als Ausdruck irgendwelcher die Eltern und Kinder einer Familie in gleichem Umfang treffender äußerer Faktoren erklären. Eine solche Erklärung erscheint mir allerdings im Hinblick auf die Befunde wesentlich wahrscheinlicher als die Annahme eines erblichen Einflusses.

b) Bei diesem unklaren Nebeneinander von exogenen und endogenen Faktoren für die Entstehung Weißer Linien ist die Untersuchung des Merkmals an Zwillingen besonders wertvoll.

Zunächst einmal mögen – wie in den früheren Untersuchungen – alle Personen, die an wenigstens einem Finger deutliche Weiße Li-

nien zeigen, als Merkmalsträger angesehen werden. Die allgemeine Häufigkeit der Weißen Linien entspricht dann bei den 253 Paaren (98 ♂♂ und 155 ♀♀) mit 33,8 Prozent den früher gefundenen Werten.

Tabelle 3 zeigt die Zwillingsbefunde bei einer solchen Definition der Merkmalsträger.

Tabelle 3. Weiße Linien bei Zwillingen.

	EZ	ZZ
Konkordant	107 = 95,5	87 = 61,7 %
Diskordant	5 = 4,5 %	54 = 38,3 %
	112 Paare	141 Paare

Dieser Befund spricht offensichtlich für eine nicht unerhebliche Beteiligung erblicher Faktoren bei der Entstehung Weißen Linien. Nachdem fast 40% der gleichgeschlechtlichen ZZ hinsichtlich des Merkmals diskordant sind, verliert auch die Annahme, die Familienbefunde ließen sich mit Eltern und Kinder gemeinsam treffenden äußereren Faktoren erklären, viel von ihrer Wahrscheinlichkeit.

Das Zwillingsmaterial wurde nun aber nicht nur unter der Frage «Merkmalsträger oder nicht» ausgewertet. Es wurden auch noch gewisse Abstufungen im Ausmaß der Übereinstimmung oder Nichtübereinstimmung vorgenommen. Dies zeigt Tabelle 4.

Einer besonderen Erläuterung bedarf zunächst die Zeile 2 dieser

Tabelle 4. Weiße Linien bei Zwillingen mit mehreren Abstufungen der Konkordanz und Diskordanz.

	EZ	ZZ
Beide ohne Weiße Linien	27 = 24,1 %	29 = 20,6 %
Beide mit Weißen Linien. Sehr ähnliche Lage auf wenigstens zwei Fingern	16 = 14,3 %	0
Beide mit Weißen Linien. Zahl der betroffenen Finger bei beiden praktisch gleich	46 = 41,1 %	24 = 17,0 %
Beide mit Weißen Linien, Zahl der betroffenen Finger bei beiden sehr verschieden	18 = 16,1 %	34 = 24,1 %
Einer ohne Weiße Linien, der andere mit höchstens drei betroffenen Fingern	2 = 1,8 %	33 = 23,4 %
Einer ohne Weiße Linien, der andere mit mehr als drei betroffenen Fingern	3 = 2,7 %	21 = 14,9 %

Tabelle. Schon früher (*Wendt [1955]*) war auf die Ähnlichkeit der Lage der Weißen Linien auf den homologen Fingern bei einem EZ-Paar hingewiesen worden. Die Durchsicht des Zwillingsmaterials dieser Arbeit ließ 16 EZ-Paare auffinden, bei denen eine solche weitgehend identische Lage Weißer Linien auf mindestens zwei entsprechenden Fingern der Paarlinge festzustellen war. Bei ZZ fand sich kein solcher Fall. Abbildung 4 zeigt die beiden linken Mittelfinger eines männlichen EZ-Paares und soll demonstrieren, was unter einer «sehr ähnlichen Lage» verstanden wird. Der untere Abdruck zeigt insgesamt mehr Weiße Linien als der obere. Fast alle breiteren Linien im unteren Abdruck finden sich aber an gleicher Stelle im oberen Abdruck wieder. Berücksichtigt man die große Vielfalt des Bildes, das Weiße Linien bieten können, so müssen die Übereinstimmungen in Abbildung 4 durchaus als auffällig bezeichnet werden. Dieser Befund einer ähnlichen Lage Weißer Linien bei EZ scheint mir – auch wenn er in nur 14,3 Prozent der Paare gefunden wurde – einen weiteren gewichtigen Hinweis auf die Mitwirkung einer endogenen Ursache bei der Entstehung dieses Merkmals zu geben. Die Aufgliederung des Materials in Tabelle 4 wurde auch durchgeführt, um zu zeigen, daß die Befunde der Tabelle 3 nicht etwa durch die gewählte Definition von Konkordanz und Diskordanz bedingt sind. Für Tabelle 3 waren die Zeilen 1, 2, 3 und 4 als konkordant, die Zeilen 5 und 6 als diskordant zusammengefaßt. Jede andere mögliche Zusammenfassung der Zeilen, d.h. jede mögliche engere oder weitere Fassung dessen, was man als konkordant bezeichnen will, ergibt beim Vergleich von EZ und ZZ ebenfalls eindrucksvolle Befunde. Dies sei noch an einem Beispiel gezeigt: Rechnet man nur die Zeilen 1–3 als konkordant, so beträgt das Verhalten konkordanter zu diskordanten Paaren bei EZ 79,5:20,6 und bei ZZ 37,6:62,4 Prozent.

Nach den Zwillingsbefunden kann nun wohl kein Zweifel mehr bestehen, daß für die Entstehung Weißer Linien erbliche Faktoren eine nicht unerhebliche Bedeutung haben. Andererseits lassen sich exogene Faktoren (Hausfrauen!) nicht überschauen. Früher (*Wendt [1955]*) war schon ein Zusammenwirken exogener und endogener Faktoren bei der Entstehung Weißer Linien vermutet worden. Nachdem nun aber die endogenen Faktoren eine wesentliche Bekräftigung erfahren haben, kann man mit guten Gründen annehmen, daß die Weißen Linien erblich-konstitutionell bedingt, in ihrer Manifestation aber von äußeren Faktoren beeinflußbar sind.

V. Ergebnisse

Zwischenlinien und Weiße Linien sind im Abdruck erkennbare Merkmale der menschlichen Fingerbeeren. Sie sind von den eigentlichen Papillarleisten unabhängig und werden durchschnittlich bei 40 Prozent (Zwischenlinien) und 30 Prozent (Weiße Linien) aller Untersuchten auf einem oder mehreren Fingern gefunden.

Faßt man die Ergebnisse früherer Untersuchungen (*Cohausz, Linde und Wendt [1955], Wendt [1955]*) mit den in dieser Arbeit erstmalig an einer Zwillingsserie erhobenen Befunden zusammen, so läßt sich folgendes sagen:

1. *Zwischenlinien*: Es hängt ganz überwiegend von erblichen Faktoren ab, ob ein Mensch Träger des Merkmals Zwischenlinien ist oder nicht. Zwischenlinien sind augenscheinlich sehr weitgehend umweltstabil.

Man muß bei den Zwischenlinien im Gegensatz zu den eigentlichen Papillarleisten damit rechnen, daß sie nicht immer schon von Geburt an vorhanden sind. Vielmehr ist für eine Reihe von Fällen das erstmalige Auftreten während des Kindes- und Jugendalters wahrscheinlich.

Fraglich erscheint es, ob die Zwischenlinien für sich allein und unabhängig von anderen Merkmalen vererbt werden. Deutliche Beziehungen des Auftretens von Zwischenlinien zu anderen Finger- und Handmerkmalen legen vielmehr die Vermutung nahe, daß die Zwischenlinien nur ein Teil einer erblichen Finger- oder Hand-«Konstitution» sind. Genauere Untersuchungen zu dieser Frage sind jedoch noch notwendig.

2. *Weiße Linien*: Das Merkmal «Weiße Linien» hängt offenbar nicht nur von erblichen Faktoren, sondern auch von äußeren Einflüssen ab. Für eine erbliche Bedingtheit sprechen die Zwillingsbefunde und – mit gewissen Vorbehalten – die Befunde am Familienmaterial und die Beziehungen zur somatischen Konstitution. Die Wirksamkeit äußerer Faktoren ist besonders aus der überragenden Häufigkeit des Merkmals bei Hausfrauen zu schließen.

Es ist wahrscheinlich, daß Weiße Linien auch noch nach der Geburt erstmalig auftreten können. Ferner muß man damit rechnen, daß die Weißen Linien nicht völlig unveränderlich sind. In einzelnen Fällen ließ sich nachweisen, daß deutliche Weiße Linien bei der Wiederholung der Untersuchung nach einem oder mehreren Jahren undeutlich oder verschwunden waren.

Es gibt also gewichtige Hinweise darauf, daß Weiße Linien durch äußere Ursachen bedingt sind. Dennoch lassen aber besonders die Zwillingsbefunde es nicht zu, diese äußeren Faktoren als alleinige Ursache des Merkmals anzusehen. Wenn sich die bisherigen Befunde an weiterem Material bestätigen lassen, dann muß man wohl doch ein Zusammenwirken von Umwelt- und Erb-Faktoren in dem Sinne annehmen, daß die Weißen Linien zwar erblich bedingt, in ihrer Manifestation jedoch nicht unerheblich von Umweltfaktoren abhängig sind.

Die bisherige Untersuchung der Zwischenlinien und Weißen Linien hat keineswegs Klarheit über diese eigenartigen Fingerleistenmerkmale schaffen können. Weitere Untersuchungen, insbesondere eine Überprüfung der bisherigen Ergebnisse und Folgerungen an weiterem Material, sind notwendig. Schon die bisherigen Resultate machen aber wohl deutlich, daß die Bearbeitung dieser Merkmale in mancher Hinsicht interessant und lohnend sein kann.

Zusammenfassung

Zwischenlinien sind schmale und langgestreckte, vielfach unterbrochene Erhebungen zwischen den eigentlichen Papillarleisten der Fingerbeeren.

Weiße Linien sind flache Gräben, die unabhängig von den Papillarleisten ebenfalls auf den Fingerbeeren gefunden werden.

Für beide Merkmale wird durch Vergleich von 112 eineiigen und 141 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillingspaaren der Anteil erblicher Faktoren an der Entstehung dargelegt.

Summary

The intermediate lines ("Zwischenlinien") represent narrow, rather long, and frequently interrupted crests between the papillary ridges of the finger tips.

White lines are shallow furrows which are found on the finger tips independently of the papillary ridges.

The influence of hereditary factors on the development of both characteristics is demonstrated by comparing 112 uniovular twins and 141 binovular twins of the same sex.

Résumé

Les interlignes sont des saillies étroites et allongées, souvent interrompues, qui se situent entre les crêtes papillaires des faces palmaires du bout des doigts.

Les lignes blanches sont des sillons plats, qui, indépendamment des crêtes papillaires, se trouvent également sur le bout des doigts.

Une comparaison entre 112 jumeaux univitelins et 141 jumeaux bivitelins du même sexe permet à l'auteur de démontrer le rôle joué par les facteurs héréditaires dans la genèse des deux caractères.

LITERATUR

Zwischenlinien:

Wilder, H.H.: Biol. Bull. 30, 135–172 and 211–252, 1916. – *Wilder, H.H. and B. Wentworth:* Personal Identification. Badger, Boston 1918. – *Cummins, H. and C. Midlo:* Finger prints, palms and soles. Blakiston, Philadelphia 1943. – *Meixner, K.:* Dtsch. Z. gerichtl. Med. 29, 184–185, 1938. – *Cohausz, E., H. J. Linde und G.G. Wendt:* Z. Morphol. Anthropol. 47, 71–82, 1955. –

Weisse Linien:

Wendt, G.G.: Ärztl. Forschg. 6, 227–231, 1952; Homo 6, 180–188, 1955.
(Hier weitere Literatur über Weiße Linien.)

Adresse des Autors: Dozent Dr. G. G. Wendt,
Robert-Koch-Straße 6,
Marburg/Lahn (Deutschland).

Professor Gunnar Dahlberg †

A few days before the publication of this number,
the Editors and Publishers of Acta Genetica et
Statistica Medica have been informed of the sudden
death of Professor Gunnar Dahlberg, Uppsala, on
July 25, 1956.

A detailed obituary of the founder and chief editor
of Acta Genetica et Statistica Medica will be
published in one of the following numbers of this

Journal.

THE AMERICAN JOURNAL OF
**HUMAN
GENETICS**

A quarterly record of research, review and bibliographic material relating to heredity in man, published by
THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS

Editor: Arthur G. Steinberg,
The Children's Cancer
Research Foundation, Boston 15, Massachusetts

The editor and his staff of associates will be glad to consider manuscripts pertaining to human genetics.

Subscription to THE AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS or information pertaining to subscription should be addressed to the Treasurer of the Society, Dr Walter E. Heston, National Cancer Institute, Bethesda 14, Maryland. The subscription price per volume is \$ 8.00. A volume consists of 4 numbers. Single numbers cost \$ 2.50. The first volume was published in 1949. One volume has been published each year since then.

Correspondence pertaining to membership in THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS or to general society affairs should be addressed to the Secretary of the Society, Dr Eldon J. Gardner, Department of Zoology, Utah State Agricultural College, Logan, Utah.

ATLAS DER SYSTEMATISCHEN ANATOMIE DES MENSCHEN

VON PROF. DR. MED. ET PHIL.
GERHARD WOLF-HEIDEGGER
BASEL

Band 1 Skeletsystem – Knochenverbindungen – Muskulatur

Band 2 Eingeweide – Haut / Sinnesorgane

Erscheint 1957

Band 3 Zentralnervensystem – Periphere Nerven und Gefäße

(Darstellung der Nerven und Gefäße auf einem Bild)

Erscheint im Herbst 1956

Jeder Band enthält ca. 350 mehrfarbige Abbildungen auf ca. 250 Seiten.

Preis pro Band sFr. 32.—

Auf einen ausführlichen Text wurde verzichtet, so daß der Atlas neben jedem beliebigen Lehrbuch verwendet werden kann.

Verlangen Sie den Spezialprospekt mit Probetafeln.

Aus den ersten Urteilen:

«...Was den neuen Atlas von G. Wolf-Heidegger betrifft, so kann ich wohl sagen, daß die Abbildungen ausgezeichnet sind, und ich selbstverständlich gerne meinen Studenten diesen mich sehr interessierenden Atlas empfehlen werde...» W. K.

«...Für die Studenten sind die Abbildungen gerade deswegen von ganz besonderem didaktischen Wert, weil die Linienführung der Umrisse und das Relief der Formen einfach sind, und der Blick nicht durch Darstellung nebensächlicher Einzelheiten verwirrt wird...» W. B.

«...I was tremendously impressed with the excellence of the plates, the remarkable clearness of presentation, the fine paper and good format. I shall certainly recommend this book very highly to my students and professional confreres...» O. S.

«...Un coup d'œil aux échantillons des illustrations que vous avez unis à votre lettre suffit pour se rendre compte du soin avec lequel les préparations ont été choisies et les figures exécutées; la valeur didactique de votre œuvre est hors de discussion...» R. A.